Die Bedeutung der Schilddrüsen-Auto-Antikörper für Diagnose, Therapie und Prognose der Hyperthyreose

Dr. med. WULF EICKENBUSCH

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0110

Aus der Medizinischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses
für die Stadt Hagen

Die Bedeutung der Schilddrüsen-Auto-Antikörper für Diagnose, Therapie und Prognose der Hyperthyreose

Habilitationsschrift
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dr. med. Wulf Eickenbusch

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

I. Einleitung..... 1

1. Antigene und Antikörper im Wandel der Immunitätstheorie..... 1

2. Autoimmunität und Schilddrüse..... 4

3. Antikörper gegen Thyreoglobulin..... 5

4. Antikörper gegen Zellbestandteile..... 6

II. Fragestellung..... 9

1. Bei welchen Schilddrüsenkrankheiten sind Antikörper nachweisbar..... 9

2. Welche diagnostische Bedeutung haben die Antikörper ?..... 14

3. Welchen Einfluß nehmen die Antikörper auf Krankheitsverlauf und Therapiewahl ?..... 16

4. Welche prognostische Bedeutung haben die Antikörper.?..... 17

III. Methoden..... 18

1. Klinische Untersuchungen..... 18

Allgemeinuntersuchung..... 18

Spezielle Schilddrüsenuntersuchung..... 18

Verlaufsbeobachtungen und Katamnesen..... 19

2. Funktions- und Lokalisationsdiagnostik... 20

Zweiphasenstudium mit Radiojod..... 20

Erweiterte ^{131}Jod Funktionsdiagnostik in vivo..... 20

In vitro-Tests..... 22

Szintigraphie..... 22

3. Immunologische Methoden..... 23

Passive Hämagglutinationsreaktion..... 23

Komplementbindungsreaktion..... 24

4. Statistik..... 25

Seite

IV. Ergebnisse..... 26
1. Übersicht über die Patienten..... 26
Alters- und Geschlechtsverteilung..... 26
Diagnosen..... 26
2. Antikörperbestimmungen..... 27
Nachweisrate in Beziehung zu Alter und Geschlecht..... 27
Antikörpernachweis und Schilddrüsendiagnose..... 32
Antikörpernachweis und Funktionsparameter 34
Antikörpernachweis und Szintigrammbefund. 36
3. Antikörpernachweis und Ergebnisse der Hyperthyreosetherapie mit antithyreoidalen Substanzen..... 37
Stationäre Behandlungsphase..... 37
Nachbehandlungsphase..... 50

V. Diskussion..... 55

VI. Zusammenfassung..... 77

VII. Literaturverzeichnis..... 80

ABKÜRZUNGEN

AK	= Antikörper
BEJ	= Butanol-extrahierbares Jod, Hormonjod im engeren Sinne
HAR	= passive Hämagglutinationsreaktion
KBR	= Komplementbindungsreaktion
LATS	= long-acting thyroid stimulator
NBEI	= nicht Butanol-extrahierbares Jod
PBJ	= Proteingebundenes (inaktives) Jod, Hormonjod
T_3	= 1-Trijodthyronin
T_4	= 1-Thyroxin
T_3(Test) (syn.RT_3U)	= Trijodthyroninbindungstest
TSH	= Thyreoidea-stimulierendes Hormon

I. E I N L E I T U N G

1. Antigene und Antikörper im Wandel der Immunitätstheorie

Der Begriff "Antikörper" und die erste umfassende Hypothese ihrer Entstehung auf biochemischer Grundlage gehen auf EHRLICH (1897, 1900) zurück: Er erkannte als erster den chemischen Charakter und die Spezifität der Antigen-Antikörperreaktionen und verglich sie mit der Komplementarität von Schlüssel und Schloß.
Seine Seitenkettentheorie der Immunität sagt, daß eine als "Antigen" wirksame Substanz (Toxin) ihre zellschädigende Wirkung durch die Befähigung erhält, sich mit entsprechend empfänglichen Seitenketten des Zytoplasma zu verbinden. Nach dieser Ansicht findet jedes fremde Antigen im Organismus an größeren Molekülen des Protoplasma spezifische Rezeptoren (Antitoxine), mit denen es eine chemische Bindung eingeht und dadurch unschädlich wird. Diese Rezeptoren sind nach EHRLICH Seitenketten des Protoplasmamoleküls, die nach Besetzung mit passenden Antigenen verbraucht werden und ersetzt werden müssen. Hierbei ergibt sich eine Überschußregeneration der Seitenketten, die dann von der Zelle als Ballast abgeworfen werden und als freie Antikörper im Serum zirkulieren.

Diese Antigen-Antikörperreaktion ist das Grundprinzip der modernen Immunbiologie geblieben. Es dient der Erhaltung der proteinspezifischen Individualität und ist sekundär auch in den Dienst der Abwehr von Krankheitserregern gestellt worden (GÜNTHER, 1966). Das Immunitätssystem besitzt ein ubiquitäres anatomisches Substrat in den immunkompetenten Zellen (MEDAWAR, 1960) des RES, der zellulären Blutbestandteile und der Gewebe. Lymphozyten und Plasmazellen sind die Bildungsstätten der Immunglobuline. Nach der Seitenkettentheorie wird dabei die Struktur dieser Antikörper nicht vom Antigen geformt, sondern ist bereits

präformiert im Organismus vorhanden. Das Antigen veranlaßt nur die vermehrte Produktion des passenden Antikörpers, weshalb die Seitenkettentheorie später mit ähnlichen Theorien als induktive Theorie der Antikörperbildung bezeichnet wurde.

Induktive und instruktive Theorien der AK-Bildung

Die Induktionstheorien wurden abgelöst durch die Matrizentheorie (BREINL u. HAUROWITZ, 1930; PAULING, 1940), weil bezweifelt wurde, daß die Vielzahl komplementärer Antikörperstrukturen auf genetischer Grundlage produziert werden kann. Nach dieser Hypothese sollte der Antigenstruktur die Rolle zufallen, die passende Antikörperstruktur in einem Prägevorgang in die Oberfläche des Antikörpermoleküls einzudrücken. Die Matrizenhypothese konnte zwar eine Erklärung für die genaue Strukturkomplementarität zwischen Antigen und Antikörper anbieten, hatte jedoch zur wesentlichen Voraussetzung die ständige Anwesenheit der Antigenstruktur in der antigenproduzierenden Zelle. Damit konnte sie den grundlegenden biologisch-dynamischen Unterschied in der Reaktion des Organismus auf den ersten und wiederholten Antigenreiz nicht erklären.

Durch die Selektionstheorien (JERNE, 1955; LEDERBERG, 1959) wurde die Matrizenhypothese entbehrlich und die Seitenkettentheorie rehabilitiert: "natürliche" Antikörper, primär ohne Mitwirkung von Antigenen aus der genetischen Produktionskapazität von etwa 1 Million verschiedener Antikörperstrukturen entstanden, werden von Antigenen "ausgewählt". Dabei werden die Haftstellen der Antikörper von den Antigenen besetzt und die so entstandenen Antigen-Antikörperkomplexe zu den antikörperproduzierenden Immunzellen transportiert. Dieser Vorgang induziert die Neuproduktion spezifischer Antikörper, deren Serumspiegel steigt und bei erneu-

tem Kontakt mit dem gleichen Antigen eine beschleunigte und verstärkte Antikörperbindung durch spezifische Reproduktion und Freisetzung zur Folge hat.

Im Unterschied zu dieser Theorie, welche den Auswahlakt freizirkulierenden Antikörpern in der γ-Globulin-Fraktion des Serums zuschreibt, sagt die Klon-Selektions-Theorie (BURNET, 1959), daß jeder Immunzellen-Klon eine spezifische Art von Immunglobulin produziert, welches an seiner Oberfläche spezifische Bindungsstellen für ein bestimmtes Antigen besitzt. An diesen spezifischen Globulinstrukturen haften die entsprechenden Antigene und stimulieren auf diese Weise eine rasche Proliferation der speziellen Zellformen.

Immunantwort und Immuntoleranz

Die Lymphozyten, welche aus den Stammzellen des Knochenmarks entstanden sind, erlangen ihre Eigenschaft, als immunologisch kompetente Zellen auf antigene Reize mit einer solchen spezifischen Immunantwort zu reagieren, nach einer Passage durch den Thymus. Lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrationen gelten deshalb auch als pathologisch-anatomischer Ausdruck immunreaktiver Gewebsveränderungen, insbesondere bei der Allergie vom verzögerten Typ (WAKSMAN, 1959).

Im Zustand der Immuntoleranz (MEDAWAR, 1960) verlieren die immunkompetenten Zellen ihre Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper oder zur Reaktivität bei Überempfindlichkeit vom Spättyp. Das Ausbleiben dieser Immunantwort läßt sich in der Perinatalperiode experimentell darstellen. Die natürliche Immuntoleranz als Ergebnis eines im Thymus lokalisierten Eliminationsvorganges (BURNET, 1965) erklärt, warum normalerweise gegen Bestandteile

des eigenen Körpers Antikörperbildung ausbleibt. Wird die natürliche Immuntoleranz durchbrochen, gleichen die immunologischen Reaktionen grundsätzlich denjenigen, welche zuvor als im Organismus auf das Eindringen von Fremdantigenen hin ablaufend beschrieben wurden. Autoimmunisierung nennt man deshalb den Vorgang, bei dem Autoantigene zur Produktion von Autoantikörpern und/oder zur spezifischen Allergie vom verzögerten Typ führen (HUMPHREY u. WHITE, 1971). Kommt es infolge dieser Autosensibilisierung gegen körpereigene Antigene zu autoallergischen krankhaften Zuständen (Autoimmunkrankheiten), so wird zwischen organspezifischen und nichtorganspezifischen Typen unterschieden.

2. Autoimmunität und Schilddrüse

Das Vorliegen einer Autoaggressionskrankheit darf unter folgenden Bedingungen angenommen werden (WITEBSKY, 1957):

Nachweis zirkulierender Antikörper bzw. zellvermittelter Reaktionen vom verzögerten Typ als Ausdruck der Immunantwort.

Erzeugung der Krankheit im Tierexperiment durch Übertragung des Antigens per injectionem, wobei das geeignete Milieu durch Zusatz von Adjuvantien hergestellt werden kann.

Übertragung dieser tierexperimentellen Erkrankung innerhalb derselben Spezies, für humorale Antikörper durch Seruminjektion, für zellständige durch immunkompetente Zellen.

Autoimmunisierungsvorgänge bei Schilddrüsenerkrankungen sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden, seit bei der Struma lymphomatosa (HASHIMOTO, 1912) erstmals Autoantikörper nachgewiesen werden konnten (ROITT et al. 1956; ROITT u. DONIACH, 1959; ROITT u. DONIACH, 1960) und mit dem als Antigen wirkenden Thyreoglobulin (HEKTOEN et al. 1927) am Kaninchen nicht nur eine Antikörperbildung (ROSE u. WITEBSKY 1956), sondern in weiteren Versuchen bei der gleichen Tierart und auch am Hund eine experimentelle Schilddrüsenentzündung gesetzt werden konnte (ROSE u. KITE 1965). Sie ließ sich jedoch nicht von einer auf die andere Tierart direkt übertragen.

3. Antikörper gegen Thyreoglobulin

Ausgehend von diesen grundlegenden Untersuchungen, welche also für das zuerst entdeckte Antigen der Schilddrüse (syn. Kolloid-Antigen, 1. Antigen) seine autoimmunisierenden Eigenschaften nachwiesen und damit den autoaggressiven Charakter der HASHIMOTO-Struma belegen, haben sich weitere Untersuchungen mit Natur, Vorkommen und Nachweismethoden von Schilddrüsenantigenen und Schilddrüsenantikörpern befaßt (HEIMPEL und MÜLLER 1963). Sie führten einerseits zu der Erkenntnis, daß Thyreoglobulin-Antikörper nicht nur bei der Struma lymphomatosa, sondern auch bei anderen Formen der Thyreoiditis und darüber hinaus bei allen anderen Schilddrüsenerkrankungen des Menschen vorkommen. Ebenso sind sie auch bei Individuen mit sonst unauffälliger Schilddrüse in wechselnder Titerhöhe nachzuweisen, wozu sich Präzipitations-, Agglutinations- und Komplementbindungsreaktionen eignen. Empfindlichster Nachweis bei hoher Spezifität ist die pas-

sive Hämagglutinations-Reaktion (HAR), vgl. S. 23. Andererseits hat sich ergeben, daß außer dem Thyreoglobulin noch andere Bestandteile des Schilddrüsenkolloids und des Funktionsepithels der Schilddrüse antigene Eigenschaften besitzen, wie sich anhand des Nachweises spezifischer Antikörper beweisen läßt.

So gilt die Existenz eines "zweiten Kolloidantigens" als gesichert (BALFOUR et al. 1961), das sich vom Thyreoglobulin anhand eines geringeren Proteingehaltes unterscheidet und kein Jod enthält. Es ist nur mit Hilfe der Immunfluoreszenzmethode (IFL) darstellbar. Abgesehen von diesen Unterscheidungsmerkmalen ist über das Antigen noch wenig bekannt. Nach der Reihenfolge seiner Entdeckung bezeichnet man es auch als das "sogenannte dritte Antigen".

4. Antikörper gegen Zellbestandteile

Nach dem Thyreoglobulin wurde nämlich zunächst die Mikrosomenfraktion der Schilddrüsenepithelien als zweites Schilddrüsenantigen beschrieben (ANDERSON et al. 1959) (syn. zytoplasmatisches Antigen, Mikrosomenantigen). Es wurde bei der Differentialzentrifugation von Schilddrüsenhomogenaten als komplementfixierendes Antigen in der Mikrosomenfraktion zu 90 % gefunden, während das Thyreoglobulin im Überstand vorlag (BELYAVIN u. TROTTER 1959). Nachweismethode (s. S.24).

1965 wurde die Existenz eines weiteren Zellantigens bestätigt (FAGRAEUS et al. 1965). Dieses "vierte Antigen" ist an der Oberfläche der Epithelzellen lokalisiert und wird deshalb auch als Oberflächenantigen (syn. surface antigen) bezeichnet. Der Nachweis erfolgt mit einer gemischten Hämadsorptionsmethode (mixed hemadsorption, M H) (ESPMARK u. FAGRAEUS 1965). Es ist insgesamt noch wenig erforscht.

Mithin sind also zwei Kolloidantigene und zwei Zellantigene der Schilddrüse bekannt,gegen die sich durch verschiedene Nachweismethoden zirkulierende Antikörper im Blut nachweisen lassen. Dagegen sind Antigen und Natur des sog. "zytotoxischen Faktors" (PULVERTAFT et al. 1961) nicht ausreichend gesichert (FORBES et al. 1962). Eine Übersicht vermittelt Tab. 1.

In 97 % aller Fälle von HASHIMOTO-Thyreoiditis, bei denen histologisch das Vorliegen von lymphoplasmazellulären Infiltrationen nachgewiesen werden konnte, fanden sich mit den erwähnten Nachweismethoden zirkulierende Antikörper (ROITT u. DONIACH 1960). Man faßt den Prozeß der Antikörper-Bildung bzw. der Ausbildung einer solchen "Immunthyreoiditis" als allergische Reaktion vom verzögerten Typ auf. Über die Ätiologie der HASHIMOTO-Thyreoiditis und der Antikörperbildung auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen herrscht keine Gewißheit. Ihre Zusammenfassung als immunogene Schilddrüsenerkrankungen (MÜLLER 1970) bezieht sich lediglich auf die histologischen und serologischen Gemeinsamkeiten.

Nach älterer Auffassung (CHESKY et al. 1951; KRACHT 1955) wurde der entzündliche Prozeß durch Gewebskontakte des Antigens zustande gebracht. Doch zeigte sich, daß der Übertritt von Thyreoglobulin ins Blut nicht regelmäßig zur Antikörperbildung führt (DANIEL et al. 1967). Als ätiologische Faktoren werden diskutiert eine primäre Läsion der Basalmembran der Epithelien (SMART u. OWEN 1960), Medikamenten-induzierte (BANSI et al. 1960) sowie - unter Hinweis auf familiäre Dispositionen zu antikörperpositiven Schilddrüsenerkrankungen (IRVINE 1961; HEILMEYER u. MÜLLER 1960) - genetische Defekte, die im Zusammenwirken mit unterschiedlichen (z.B. infektiösen) Reizeinwirkungen auf die Schilddrüse die Immunreaktionen auslösen (MÜLLER 1970).

TABELLE 1: Übersicht: Antigene Schilddrüsenbestandteile, zirkulierende Schilddrüsenantikörper und deren gebräuchliche Nachweismethoden.

HAR = passive Hämagglutinations-Reaktion
KBR = Komplement-Bindungs-Reaktion
IFL = Immunfluoreszenz
MH = mixed hemadsorption

Kolloidale Antigene	Zelluläre Antigene
1. Thyreoglobulin syn. Kolloid-Antigen 1. Antigen AK-Nachweis: HAR	2. Mikrosomen der Follikelepithelien syn. zytoplasmatisches Antigen Mikrosomenantigen AK-Nachweis: KBR
3. (im) Thyreoglobulin (enthalten) syn. 2. Kolloid Antigen sog. 3. Antigen AK-Nachweis: IFL	4. auf Oberflächen der Epithelzellen syn. surface antigen 4. Antigen, Oberflächenantigen AK-Nachweis: MH

II. F R A G E S T E L L U N G

1. Bei welchen Schilddrüsenkrankheiten sind Antikörper nachweisbar ?

Wegen der Unklarheiten über Ätiologie und Pathogenese der unspezifischen Thyreoiditis (HAZARD 1955), die auch nach Entdeckung der zirkulierenden Schilddrüsenantikörper fortbestehen, ist deren Bedeutung für die Klinik der Schilddrüsenkrankheiten ebenso wie der Wert von AK-Bestimmungen für ihre Diagnostik noch umstritten.
Die Problematik ist schon daran zu erkennen, daß den unterschiedlichsten Schilddrüsenkrankheiten mehr oder weniger ausgeprägt der Nachweis von einem oder mehreren Schilddrüsenautoantikörpern gemeinsam sein kann (HARTL 1966).
Während die manifesten Schilddrüsenentzündungen weniger als 1. v.H. aller Schilddrüsenkrankheiten ausmachen, wiesen auf der anderen Seite im Durchschnitt aller Erkrankungen 2 v.H. aller Schilddrüsengesunden solche Antikörper auf (KLEIN 1969).

Schilddrüsenentzündungen

Die Schilddrüsenentzündungen sind morphologisch und klinisch eindeutig definiert, woraus auch ihre Einteilung in fokale akute (eitrige oder nichteitrige) bzw. spezifische Formen und in überwiegend diffuse Prozesse resultiert. Diese zeigen in ihrer subakuten Verlaufsform entweder granulomatöse Veränderungen (Morbus DE QUERVAIN) (DE QUERVAIN 1904) oder als mehr chronisch verlaufende Thyreoiditis lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrationen (Morbus HASHIMOTO). Infolge der für sie typischen diffusen Durchsetzung der gesamten Schilddrüse mit fibrösen Parenchymumwandlungen, die auch auf die benachbar-

ten anatomischen Strukturen übergreifen, und wegen ihres chronischen Verlaufes wird auch die "eisenharte Struma" RIEDELs (RIEDEL 1897) zu den Schilddrüsenentzündungen gerechnet.

Die akute Thyreoiditis und ihre spezifischen Sonderformen sind auch ätiologisch und pathogenetisch klar definiert. Sie stellen damit keine schilddrüsenspezifischen immunologischen Probleme. Für die Thyreoiditis granulomatosa, welche histologisch durch Riesenzellen gekennzeichnet ist, steht die virale Genese (Mumps !) außer Zweifel. Ihr klinischer Verlauf und die parallel mit ihm faßbaren Abweichungen des Jodstoffwechsels (INGBAR u. FREINKEL 1955) sind bekannt. In ihrem Verlauf werden häufig passagere Titerschwankungen für Autoantikörper beobachtet. Ihr Ausgang in ein bleibendes Myxödem wurde beobachtet (IVY 1961), ist aber keineswegs die Regel. In ihrem typischen Verlauf wird diese Krankheit allerdings als eine der zahlreichen Faktoren angesehen, die einen immunthyreoiditischen Prozeß in Gang setzen kann. Sie selbst wird nicht direkt dem Formenkreis der Immunthyreoiditis zugerechnet.

Immunthyreoiditis

Der Begriff der Immunthyreoiditis im engeren Sinne ist damit auf die HASHIMOTO-Thyreoiditis und ihre Vor- und Folgestadien beschränkt. Das klinische Anfangsstadium wird nur erfaßt, wenn - selten - leichte Schmerzen und Schwellungen auftreten. Histologisch kennzeichnet sie die massive Durchsetzung mit Lymphfollikeln und Plasmazellinfiltrationen, während die Schilddrüsenfollikel einen Kolloidschwund, die Funktionsepithelien eine Größenzunahme mit auffälliger Oxyphilie ihres Zytoplasmas aufweisen (vgl. Abb. 1 u. 2). Neben diesen ASKANAZY-HÜRTHLE-Zellen findet

Abb. 1: Immunthyreoiditis.
(Klinik: Diffuse Struma, HAR 1 : 2.500)
Kleinherdige Rundzellinfiltrate zwischen Schilddrüsenfollikeln unterschiedlichen Kolloidgehaltes, z.T. im Untergang begriffen. (HE-Färbung, Vergrößerung 1 : 400).

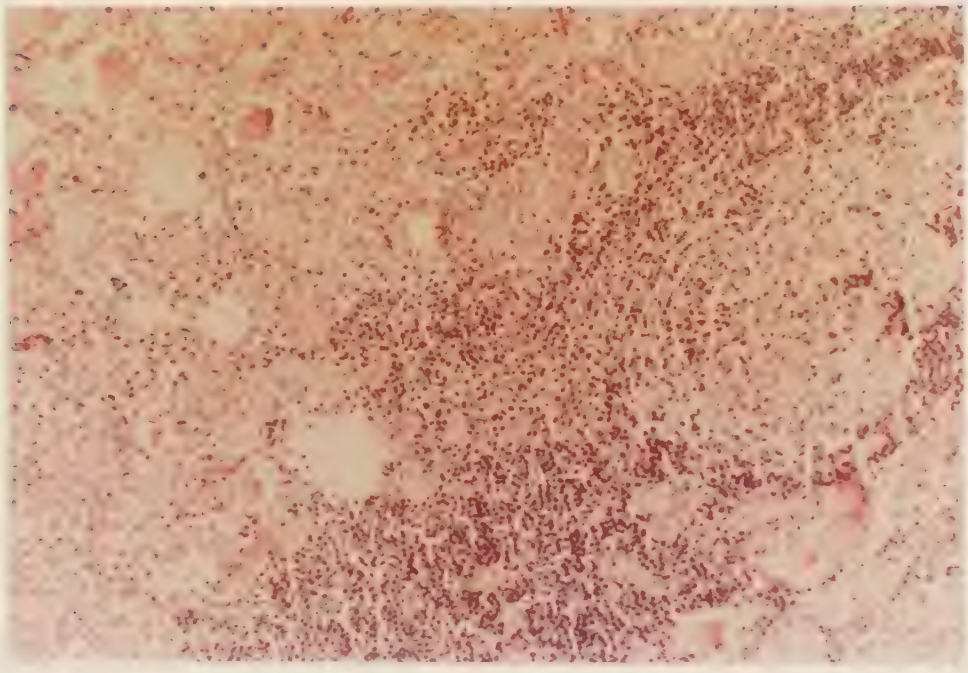
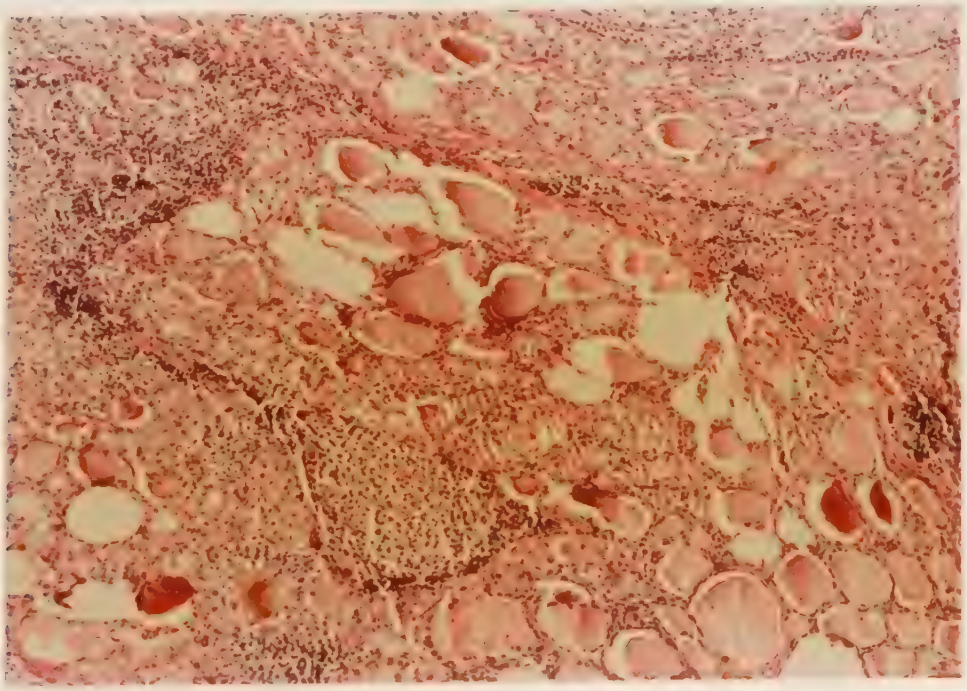


Abb. 2: Immunthyreoiditis.
(Klinik: Dekompensierte Hyperthyreose mit diffuser Struma HAR 1 : 25.000).
Deutlich abgrenzbare Keimzentren, einzelne unregelmäßig verteilte, teilweise streifenförmige Lymphozyteninfiltrate, Follikeluntergänge und geringe Fibrosierung.
(HE-Färbung, Vergrößerung 1 : 400).



sich häufig eine Fragmentation der Basalmembran. Die beschriebenen Veränderungen kommen als kompletter Befall der ganzen Schilddrüse oder auch fokal zur Ausbildung. Aus dem hiermit erklärlichen Funktionsverlust resultiert die häufige, TSH-abhängige Größenzunahme der Schilddrüse: Struma lymphomatosa.

Der Krankheitsverlauf weist starke individuelle Unterschiede auf, hyperthyreote Initialstadien werden selten, der Übergang in Hypothyreose bzw. Myxödem öfter beobachtet. Konstant ist jedoch der oben skizzierte histologische Befund anzutreffen, ebenso der Nachweis zirkulierender Autoantikörper mit hohem Titer. Funktionell resultiert oft schon frühzeitig eine diskrete Fehlfunktion im Sinne der erworbenen Hypothyreose mit oder ohne Jodfehlverwertung. Dabei handelt es sich entweder um einen mit Hilfe des Depletionstestes nachzuweisenden Jodisationsdefekt (MORGANS u. TROTTER 1957) oder um das seltener und schwieriger nachweisbare NBEI-Syndrom (McCONAHEY et al. 1961; SCAZZIGA u. VANOTTI 1965; VOLPÉ et al. 1965). Im Radiojod-2-Phasen-Studium bieten diese Fälle einen beschleunigten thyreoidalen ^{131}Jod-Umsatz bei unauffälliger Konversionsrate in der Frühphase, d.h. nach 4 Stunden (EMRICH u. SOMMER 1968).
Zur morphologischen Diagnostik in vivo werden entweder zytologische Verfahren, deren Ergebnisse sich weitgehend mit denen der histologischen Untersuchungen decken (PERSSON 1967; FRAHM et al. 1971) herangezogen, oder man bedient sich der szintigrafischen Technik (DOERING 1960), mit der insbesondere die Bedeutung der herdförmigen Veränderungen im Rahmen der Immunthyreoiditis erkannt wurde (UTHGENANNT 1966; SIEVERS u. HOLLDORF 1970); sie gilt als typische Variante der HASHIMOTO-Thyreoiditis (WERNER, 1969).

Aus diesen Vorbemerkungen wird ersichtlich, daß es sich bei der Immunthyreoiditis im eigentlichen Sinne trotz der Variabilität der Einzelsymptome um ein klar abgrenzbares klinisches Syndrom handelt, bei dem die in der Regel hohen Autoantikörpertiter mit bestimmten morphologischen und nuklearmedizinisch bzw. biochemisch faßbaren Befunden vergesellschaftet sind. Erhebt sich der Verdacht auf das Vorliegen einer entzündlichen Schilddrüsenerkrankung, so ergibt sich daraus unmittelbar das Interesse, durch Ausführung der Antikörpernachweise eine nähere Differenzierung vorzunehmen.

Der oft diskrete Ablauf der HASHIMOTO-Thyreoiditis wurde rekapituliert, um anhand seiner verschiedenen, wenn auch meist nicht komplett erfaßbaren Stadien aufzuzeigen, daß sich die Immunthyreoiditis hinter jedem entzündlichen, hyperthyreoten, hypothyreoten, kropfigen oder nichtkropfigen Befund verbergen kann. Wir wissen andererseits, daß bei allen Formen von Schilddrüsenerkrankungen wie auch bei scheinbar Schilddrüsengesunden Antikörper gefunden werden können. Aus diesen Gründen ist gerade der Antikörpernachweis bei Schilddrüsenkrankheiten ohne primär entzündliche Symptomatik von Interesse, denn diese genannten Erscheinungsformen begegnen dem Kliniker wesentlich häufiger als Schilddrüsenentzündungen, die als solche auffallen.

Das eigene Kollektiv ambulanter und stationärer Patienten gab die Gelegenheit, die Suche nach Schilddrüsenautoantikörpern systematisch auszuführen, um als Ausgangspunkt für weitere Fragestellungen zunächst eine verbindliche Aussage über Vorkommen und Grad der Immunphänomene zu erhalten. Hieraus ist auch Aufschluß über deren Alters- und Geschlechtsverteilung zu erwarten. Erforderlich ist eine solche Aufschlüsselung des eigenen Materials schon deshalb,

weil die zur Diskussion zu stellenden Ergebnisse früherer Untersucher stark differieren: einmal ist die Häufigkeit des positiven Antikörpernachweises je nach dem untersuchten Patientenkreis und je nach den verwendeten Nachweismethoden verschieden, auch wurden unterschiedlich hohe Titerwerte für Thyreoglobulin- und Mikrosomenantikörper als beweiskräftig angesehen.

2. Welche diagnostische Bedeutung haben die Antikörper ?

Die weitere Frage, welche diagnostische Bedeutung dem Vorkommen von Autoantikörpern zukommt, soll ebenfalls am eigenen Untersuchungsgut geprüft werden. Bisher ist die Frage, ob eine routinemäßige Bestimmung von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe oder Thyreoglobulin eine sinnvolle Verfeinerung des Untersuchungsganges bei Schilddrüsenkrankheiten darstellt, noch nicht schlüssig beantwortet, ebenso wie die damit verbundene Gegenfrage, ob die immunologischen Untersuchungen ungezielt oder gezielt eingesetzt werden sollen.
Eine Beantwortung dieser Frage ist nur möglich, wenn zuvor systematisch untersucht wurde, ob der positive Antikörperbefund, der als Begleitphänomen der blanden Struma, aber auch der Hyperthyreosen und Hypothyreose mit oder ohne Schilddrüsenvergrößerung erhoben wird, eine erweisbare Einwirkung auf die Konstellation der für diese Krankheiten typischen Funktionsparameter oder auf ihre Morphe nimmt. Insbesondere die nuklearmedizinischen Verfahren zur Funktionsanalyse und Lokalisationsdiagnostik scheinen geeignet, auf diese Frage eine Antwort zu bringen. Sie zeigen nämlich, wie bei der klassischen HASHIMOTO-Thyreoiditis bereits erwähnt, gewisse gesetzmäßige Abweichungen (SCAZZIGA et al.1965). Das gleiche gilt für die Anwendung chemischer Hormonjodanalysen. Die eigenen Untersu-

chungen sollen deshalb mit den genannten Methoden vorzugsweise der an faßbaren entzündlichen Symptomen armen, aber an Hand ihrer hohen Antikörpertiter als autoaggressiv-aktiviert ausgewiesenen Gruppe von Schilddrüsenpatienten gelten. Dabei wird jeweils das antikörperpositive dem antikörpernegativen Kollektiv mit der gleichen funktionell-morphologischen Diagnose gegenübergestellt.

Dieser "unspezifischen" Thyreoiditis als Begleitphänomen anderer Schilddrüsenkrankheiten ist man vielerorts seit 1956 nachgegangen, wobei in hohen Antikörpertitern gegen Thyreoglobulin und im mit Komplement-Bindungsreaktionen geführten Nachweis von Antikörpern gegen Bestandteile der Follikelepithelien teilweise bereits die Berechtigung zur Annahme einer Immunthyreoiditis gesehen wurde (FREYSCHMIDT u. RAMDOHR 1968), obwohl häufig die letzte Bestätigung durch zytologischen oder histologischen Nachweis ausblieb. Unbefriedigend ist auch bisher die Frage beantwortet, ob auch niedrige Antikörpertiter von diagnostischer Bedeutung sind.

UTHGENANNT et al.(1966 a) haben angenommen, daß sie nur auf geringgradig ausgeprägte, beispielsweise fokale, Veränderungen deuten könnten. Die sog. fokale lymphozytäre Thyreoiditis kann nach SIEVERS u. HOLLDORF (1970) mit einer inhomogenen Aktivitätsverteilung in der Schilddrüsenszintigrafie sowie mit unterschiedlichen hohen AK-Titern einhergehen.

Bei kombinierter Untersuchung eines großen Schilddrüsenkrankengutes mittels nuklearmedizinischer, immunologischer und biochemischer Technik wird man in der Lage sein, einen Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen AK-positiven Schilddrüsenerkrankungen im allgemeinen und der Immunthyreoiditis zu leisten.

3. Welchen Einfluß nehmen die Antikörper auf Krankheitsverlauf und Therapiewahl ?

Weitere Fragestellungen ergeben sich hieraus für die Behandlung AK-positiver Schilddrüsenerkrankungen. Es wurde bereits erwähnt, daß die asymptomatisch verlaufende Immunthyreoiditis unerkannt und unbehandelt in einer erworbenen Hypothyreose enden kann. Es wird angenommen, daß sie häufig Ursache des spontanen Myxödems ist (REINWEIN et al. 1971, BRAVERMAN et al. 1971). Insofern kommt positiven Antikörperbefunden wesentliche Bedeutung zu. Im Zusammenhang damit erhebt sich die weitere Frage, ob auch bei sonst fehlender Schilddrüsensymptomatik der Antikörperbefund Anlaß zu einer gezielten Therapie sein oder ob dieses Merkmal bei Wahl und Durchführung von Therapiemaßnahmen berücksichtigt werden muß.
Die früher hohe Rate von Myxödemen nach Radiojodanwendung in Therapiedosen bei der Hyperthyreose ist zwar durch die schonendere Behandlung mit fraktionierten Radiojodgaben von etwa 20 % auf 3 % zurückgegangen (HORSTER et al. 1972). Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die Myxödemrate gerade auch dann vermindert werden konnte, wenn schon vor der Radiojodtherapie nach Schilddrüsenautoantikörpern im Blut gesucht und im positiven Falle die Therapiedosis vermindert oder fraktioniert verabfolgt wurde (UTHGENANNT et al. 1966; EINHORN et al. 1965). Man hat deshalb besonders bei der Hyperthyreose den positiven Antikörperbefund als Hilfsmittel für die Indikationsstellung bei den verschiedenen Therapieformen angesehen (SIEVERS et al. 1969). Doch ist nicht nur die Radiojodtherapie, sondern auch die operative Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen trotz sachgemäßer Ausführung durch erfahrene Schilddrüsenchirurgen mit einem gewissen Myxödemrisiko belastet (FUCHSIG u. KUMMER 1961).

4. Welche prognostische Bedeutung haben die Antikörper ?

Die durch den Antikörpernachweis gegebene relative Kontraindikation der Radiojodtherapie (UTHGENANNT 1967, IRVINE et al. 1962) wurde auch auf die operativen Behandlungsverfahren ausgedehnt (ANDERSON et al. 1967, DONIACH u. ROITT 1969, IRVINE u. STEWART 1967, WHITESELL u. BLACK 1949), weil jede gewebsreduzierende Therapieform dadurch das Hypothyreose-Risiko in sich birgt, daß der immunthyreoiditische Prozeß in der Restschilddrüse weiterschreitet. Nicht systematisch bearbeitet wurde bisher die Frage, ob auch die dann verbleibende Therapiemöglichkeit der Hyperthyreose mit antithyreoidalen Substanzen im Vorliegen von Antikörperbefunden eine relative oder absolute Kontraindikation findet oder - allgemeiner - ob sich AK-positive Hyperthyreosen in Analogie zu ihrem Verhalten gegenüber Radiojodtherapie und Operation nicht auch gegenüber der antithyreoidalen Therapie anders verhalten als die AK-negative Gegengruppe. Wenn der positive Antikörperbefund den Krankheitsverlauf und die Therapieergebnisse modifiziert, müssen sich hieraus Konsequenzen für die Therapiegestaltung aus Verlaufskontrollen ableiten lassen. Um Klarheit über diese Frage zu erhalten, haben wir die Hyperthyreosen unseres Untersuchungsgutes in ihrem klinischen Ablauf und in der Entwicklung ihrer labortechnischen Parameter vergleichend verfolgt.

III. METHODEN

1. Klinische Untersuchungen

Allgemeinuntersuchung

Alle Patienten, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet wird, waren klinisch bzw. poliklinisch unter Erhebung einer ausführlichen Familien- und Eigenanamnese und eines Status praesens internistisch voruntersucht. Dabei hatten sich auf ein Schilddrüsenleiden hindeutende oder mindestens verdächtige Befunde ergeben, so daß sie einem in den nächsten Abschnitten beschriebenen erweiterten Diagnostikprogramm unterworfen wurden.

Spezielle Schilddrüsenuntersuchung

Teil 1 derselben bestand zunächst in der Vertiefung der Anamnese. Erfaßt wurden auf diese Weise durch gezielte Befragung möglichst vollständig alle Hinweise auf frühere Erkrankungen der Schilddrüse oder solche, die mit diesem Organ in Verbindung gebracht worden waren; ferner alle an der Schilddrüse wirksamen diagnostisch-therapeutischen Einflüsse (Beispiel: Jodkontrastmittel, Thyreostatika) und Lebensumstände (Beispiel: Gravidität, Klimakterium). Gefragt wurde insbesondere nach Voruntersuchungen und Vorbehandlungen mit Substanzen, die in den Jodstoffwechsel eingreifen und auf diese Weise klinische Symptome an der Schilddrüse selbst oder ihren peripheren Funktionsparametern hervorrufen, modifizieren oder vortäuschen. Wichtig war auch die detaillierte Kenntnis nichtthyreoidaler Erkrankungen, die solche Veränderungen nach sich ziehen oder den Ausfall eines oder mehrerer Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen (z.B. Mitralvitium mit Flimmerarrhythmie, dekompensierte Leberzirrhose).

Während dieser erste Teil der klinischen Schilddrüsenanalyse besonders wichtig ist, um Untersucher und Patient vor Fehlinterpretationen, insbesondere der nachfolgend zu erhebenden laboratoriumstechnischen Befunde zu schützen, wird im 2. Abschnitt des Untersuchungsganges eine Akutanamnese erhoben, die der Erfassung von subjektiven Lokalsymptomen des Patienten im Schilddrüsenbereich sowie rezenter, erfahrungsgemäß oft schilddrüsenabhängiger Allgemeinsymptome dient. Aus den Antworten auf die Programmfragen ergeben sich stets die wichtigsten anamnestischen Fingerzeige auf die zutreffende klinische Diagnose, insbesondere im Hinblick auf die Funktionsanalyse.

Im 3. Abschnitt, der direkten körperlichen Untersuchung, werden die durch Inspektion und Palpation objektiv zu erhebenden Lokalbefunde und eventuell nachweisbaren endokrinen Augensymptome unter Zuhilfenahme einer Handskizze registriert und ebenso die kutanen, neurovegetativen und kardiovaskulären Merkmale überprüft, welche bei Schilddrüsenerkrankungen häufig in typischer Weise verändert sind.

Nur diese gründliche klinische Untersuchung schafft eine Arbeitsunterlage, die gleichrangig neben die nachfolgend beschriebenen technischen Untersuchungsverfahren tritt und oft deren richtige Auswertung und damit die Diagnosestellung erst ermöglicht.

Verlaufsbeobachtungen und Katamnesen

In Anlehnung an das beschriebene Anamnese-Schema wurde bei den Kontrolluntersuchungen nicht nur jede Änderung im Befinden erfragt, sondern auch die jeweils laufende Medikation auf ihre Einhaltung oder eventuelle Um-

stellung überprüft. Zwecks Befunddokumentation wurden die wichtigsten Schritte in der oben erwähnten körperlichen Untersuchung wiederholt.

2. Funktions- und Lokalisationsdiagnostik

Zweiphasenstudium mit Radiojod

Er wurde in der klassischen Form (HORST 1956) nach oraler ^{131}Jod-Gabe ausgeführt durch Messung der prozentualen thyreoidalen Radiojodaufnahme mit dem Picker-Schilddrüsenmeßplatz nach 2 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden. Daraus Feststellung der zeitlichen Lage des Speichermaximums (Ende der Jodidphase), Berechnung des von beiden Phasen der ^{131}Jod-Kinetik beeinflußten 2h/48 h - Geschwindigkeitsindex. Venöse Blutentnahme 4 h und 48 h nach Applikation der Testdosis zwecks Bohrlochdetektor-Messung der ^{131}Jod-Serumgesamtaktivität in %/l und ihres proteingebundenen Anteils (PB^{131}J als Parameter der Hormonphase). Deren Erfassung dient ebenfalls die Berechnung der 4 h- bzw. 48 h-Konversionsrate aus 100 x PB^{131}J/Gesamt-^{131}J. Normalwerte siehe Tabelle 2, festgesetzt nach HORST, 1956; GAUWERKY u. PETERSEN 1965; OBERDISSE 1967; EMRICH u. SOMMER 1968.

Erweiterte ^{131}Jod-Funktionsdiagnostik in vivo

Es wurden, soweit zur Bereinigung diagnostischer Zweifel im Einzelfall zweckmäßig, nach den Richtlinien von KLEIN (1967) ausgeführt und bewertet der

Suppressionstest mit l-Trijodthyronin (WERNER, 1962)
Stimulationstest mit TSH (SKANSE 1953, QUERIDO u. STANBURY 1950)
Depletionstest mit Kaliumperchlorat (MORGANS u. TROTTER 1957).

TABELLE 2: Normalwerte des Zweiphasenstudiums mit Radiojod

Jodidphase	Thyreoidale Speicherrate ^{131}J:	
	2 h	16 ± 6,0 %
	24 h	41 ± 6,5 %
	48 h	43 ± 6,6 %
	Geschwindigkeitsindex	
	2 h/48 h	< 50 %
	Serum-Aktivität ^{131}J	
	48 h	< 0,25 %/l
	davon proteingebunden	
Hormonphase	48 h PB^{131}J	< 0,20 %/l
	Konversionsrate	
	4 h	< 30 %
	48 h	< 80 %

In vitro-Tests

1. ^{131}J-Trijodthyronin-Bindungstest (sog. T 3-Test, syn. ^{131}J - T 3-Test, RT 3 U)

Dieser auf dem Prinzip von HAMOLSKY (HAMOLSKY et al. 1959) basierende Test bestimmt die Funktionslage der Schilddrüse indirekt anhand der Bindungskapazität der Plasmaproteine für Schilddrüsenhormon (MITCHELL et al. 1960). Er wurde mit der Triosorb-Testkombination der Firma ABOTT in eigener Modifikation (EICKENBUSCH u. UTHGENANNT 1966) ausgeführt. Normalbereich: Seren schilddrüsengesunder Personen adsorbieren am Kunstharzschwämmchen 30 - 42 % der zugesetzten T 3-Menge, Unterfunktionen weniger, Überfunktionen mehr. Aktivitätsmessungen erfolgten im PICKER-Autowell-Gamma-Probenwechsler.

2. Hormonjodanalyse

Die Bestimmung des proteingebundenen Jods (PB ^{127}J) als Totaljod erfolgte mit dem Technicon-Autoanalyzer nach GOCHMAN (1964). Der Normalbereich im klinikeigenen Labor lag zwischen 3,7 und 7,6 µg/100 ml.

3. Cholesterinbestimmung

Die Bestimmung des Serum-Gesamtcholesterols erfolgte mittels der für die Autoanalyzer-Technik modifizierten LIFSCHÜTZ-Methode nach LEVINE und ZAK (1964), die altersabhängigen Normalwerte lagen im Bereich 145 - 320 mg %.

Szintigrafie

Sie wurde ausgeführt als Colorszintigramm mittels PICKER-Magnascanner III bzw. FRIESECKE und HOEPFNER - 5 Zoll-Farbscanner, gewöhnlich 24 h nach oraler Radiojodgabe im Rahmen des ^{131}J-2 Phasen-Tests in Ausnahmefällen auch nach i.v.-Applikation von Natrium-99 Tc-Pertechnetat.

3. Immunologische Methoden

Passive Hämagglutinationsreaktion (BOYDEN 1951, FULTHORPE et al. 1961); (Auswertung nach STAVITZKY 1954).

Prinzip: Die passive Hämagglutinationsreaktion (HAR) zum Nachweis von zirkulierenden Antikörpern gegen Thyreoglobulin beruht auf der Fähigkeit von Erythrozyten, die mit Tanninsäure behandelt wurden, Eiweißmoleküle zu adsorbieren. Bei Anwesenheit von Antikörpern agglutinieren sie.

Material: Thyreoglobulin "Sensitised Sheep Cells" und "Control Sheep Cells", BOURROUGH's Wellcome & Co., London.

Ausführung: Aus Patientenblut wird nach Spontangerinnung Serum gewonnen und 30 Minuten bei 56° C im Wasserbad inaktiviert. Anschließend werden 0,1 ml Serum und 0,4 ml einer Suspension von nicht sensibilisierten Schafserythrozyten 10 Minuten lang inkubiert. Nach Zentrifugieren enthält der Überstand jetzt das Patientenserum in einerVerdünnung von 1 : 5. Diese wird zum Ansetzen einer geometrischen Verdünnungsreihe verwendet:
Diese besteht aus 6 Glasröhrchen, wobei die Röhrchen Nr. 2 bis 5 je 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung enthalten. In das 1. Röhrchen wird 0,1 ml des absorbierten, 1 : 5 verdünnten Patientenserums gegeben, in das 2. Röhrchen 0,01 ml. Aus diesem wird 0,01 ml in das 3. Röhrchen überpipettiert, in gleicher Weise aus dem 3. in das 4. usw. Aus dem letzten Röhrchen wird 0,01 ml verworfen. Anschließend wird zu jedem Röhrchen 0,1 ml einer Suspension von sensibilisierten, d.h. mit Thyreoglobulin beladenen Schafserythrozyten zugegeben. So besteht in den Röhrchen Nr. 1 - 6 ein Verdünnungsverhältnis von 1 : 2,5 bzw. 1 : 250.000. Die Röhrchen werden aufgeschüttelt und bleiben dann 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, bis die makroskopische Ablesung erfolgt.

Bewertung: Bei negativem Ergebnis sieht man einen runden, kompakten Erythrozyten-"Knopf" auf dem Röhrchenboden, bei positivem Testergebnis ein unregelmäßig begrenztes Erythrozytenagglutinat in Form eines mattenförmigen Beschlags.

Komplementbindungsreaktion (BELYAVIN 1953, WITEBSKY et al. 1955, TROTTER et al. 1957)

Prinzip: Zwecks Ausführung der Komplement-Bindungs-Reaktion (KBR) zum Nachweis von zirkulierenden Antikörpern gegen die Mikrosomenfraktion der Follikel-Epithelien werden Antigen und Antikörper in Gegenwart von Komplement zur Reaktion gebracht. Nach dem Ausmaß der sich dabei bildenden Antigen-Antikörper-Komplexe wird das Komplement völlig oder teilweise gebunden. Dem Reaktionsgemenge werden dann mit Haemolysin sensibilisierte Erythrozyten als Indikator zugegeben. Bei vorhandenem Komplement tritt Haemolyse auf (negatives Resultat), bei verbrauchtem Komplement entsteht keine Haemolyse (positives Resultat).

Material: "Thyroid Complement Fixing Antigen" (BOURROUGH's Wellcome and Co., London), Ambozeptor Titer 1 : 8.000, konserviertes Meerschweinchenkomplement, konserviertes Hammelblut mit Stabilisator, alles durch BEHRING AG, Marburg.

Ausführung: Verwendet werden im allgemeinen zwei Serumverdünnungen (1 : 5 und 1 : 20), im Bedarfsfall weitere. Zu 0,1 ml dieser Verdünnung werden jeweils 0,1 ml einer Komplementverdünnungsreihe und 0,1 ml der aus thyreotoxischen Schilddrüsen gewonnenen Antigenlösung zugesetzt. Nach Inkubation im Wasserbad (1 Stunde bei 37° C) Zusatz von 0,1 ml des "haemolytischen Systems" aus gewaschenen Erythrozyten und Ambozeptor. Die Röhrchen werden aufgeschüttelt, erneut inkubiert (30 Minuten 37° C), anschließend erfolgt die Ablesung.

Bewertung: Haemolyse = negatives Resultat, Erythrozyten-Bodensatz, Überstand hell = positives Resultat.

4. Statistik

Folgende Berechnungen wurden ausgeführt: Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s), Vertrauensbereich (2s). Signifikanzprüfungen erfolgten für Reihen- und Paarvergleiche mit dem Student-Test, für den Vergleich prozentualer Häufigkeiten mit dem χ^2. Erläuterungen zu diesen Verfahren siehe CAVALLI-SFORZA 1964; LEMBECK u. SEWING 1966; SACHS 1969.

IV. E R G E B N I S S E

1. Übersicht über die Patienten

799 Patienten wurden einer eingehenden Schilddrüsendiagnostik unter Einschluß von HAR und KBR unterworfen. Aus dem Kollektiv wurden für die weitere Auswertung nicht berücksichtigt solche Fälle, die störende Begleitumstände aufwiesen (z.B. Vormedikation mit schilddrüsenwirksamen Substanzen, Zweitkrankheiten mit Einfluß auf die Funktionsparameter, unvollständige Einzelbefunde usw.).

Alters- und Geschlechtsverteilung

Die 664 auswertbaren Fälle des gesamten Kollektivs setzten sich aus 123 männlichen und 541 weiblichen Individuen zusammen. Das Übergewicht der Frauen ist besonders ausgeprägt in den höheren Altersgruppen (Vgl. Abb. 3). Der jüngste Patient war 14 Jahre, die älteste Patientin 87 Jahre alt.

Diagnosen

Die medizinische und nuklearmedizinische Schilddrüsenuntersuchung, ohne Berücksichtigung der immunologischen Befunde, führte bei den vorstehend besprochenen 664 Fällen 529 mal zu pathologischen Befundkonstellationen und damit unter Verwendung der "Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten" (KLEIN, KRÜSKEMPER, REINWEIN, SCHWARZ, SCRIBA, 1971) zu folgenden Diagnosen (Tab. 3):

TABELLE 3: Diagnosen von 529 Schilddrüsenkranken, eingeteilt in die Fallgruppen I-VII.

Gruppe	Diagnose	Klass.-Nr. -	n =
I	blande Struma, diffus	3.1.1.	214
II	blande Struma, ein- u. mehrknotig	3.1.2.3	149
III	autonomes Adenom mit Hyperthyreose	2.2.1.	31
IV	Hyperthyreose ohne Struma	2.1.1.	34
V	Hyperthyreose m.Struma nodosa	2.1.3.	21
VI	Hyperthyreose m.Struma diffusa	2.1.2.	57
VII	Hypothyreose/Myxödem (primär mit u. ohne Struma)	1.2.1.	23

Es ergab sich also 472 mal eine Formabweichung der Schilddrüse, vorwiegend in Form der blanden Struma, in 109 Fällen begleitet von einer umschriebenen oder diffusen Überfunktion. Die in den verbleibenden 192 Fällen morphologisch unauffällige Schilddrüse war 34 mal hyperthyreot, 23 mal hypothyreot.

2. Antikörperbestimmungen

Nachweisrate in Beziehung zu Alter und Geschlecht

Mit zunehmendem Lebensalter steigt im Gesamtkollektiv die prozentuale Nachweisrate für Thyreoglobulin-Antikörper relativ zu den antikörper-negativen Probanden und auch absolut an (vgl. Abb. 4). Das gleiche Verhalten zeigt dabei der Anteil der hochpositiven Antikörpertiter in Relation zu den schwach positiven und negativen Befunden.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung (vgl.Abb.5) des antikörper-negativen Kollektivs (n= 533) ist mit derjenigen des Gesamtkollektivs fast identisch, wogegen im antikörper-positiven

Abb. 3: Alter und Geschlecht der untersuchten Patienten (n = 664).

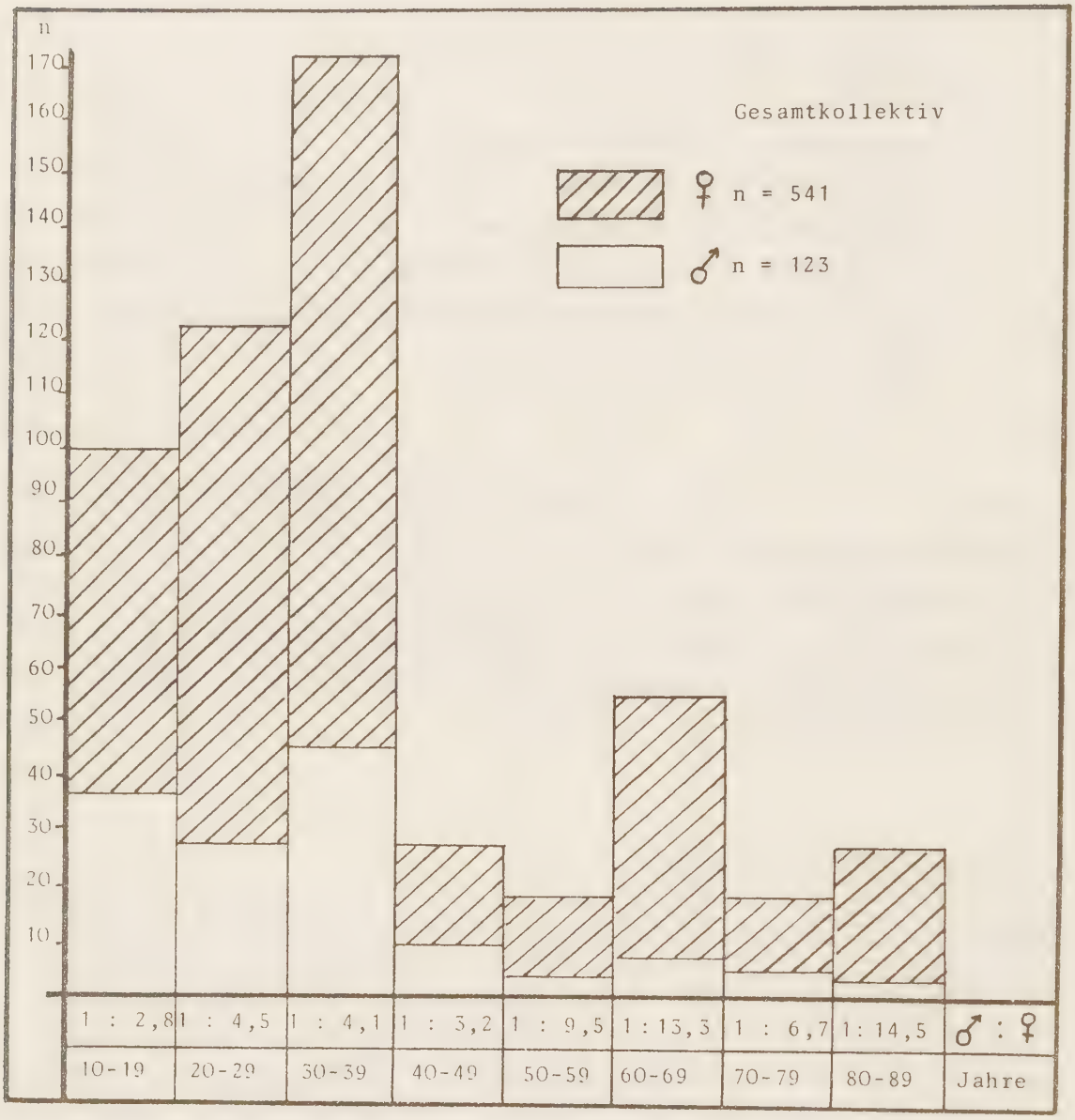


Abb. 4: Prozentanteile der stark AK-positiven (1 : ≥ 2500 HAR), AK-positiven und AK-negativen Patienten (n = 664) in den verschiedenen Dezennien.

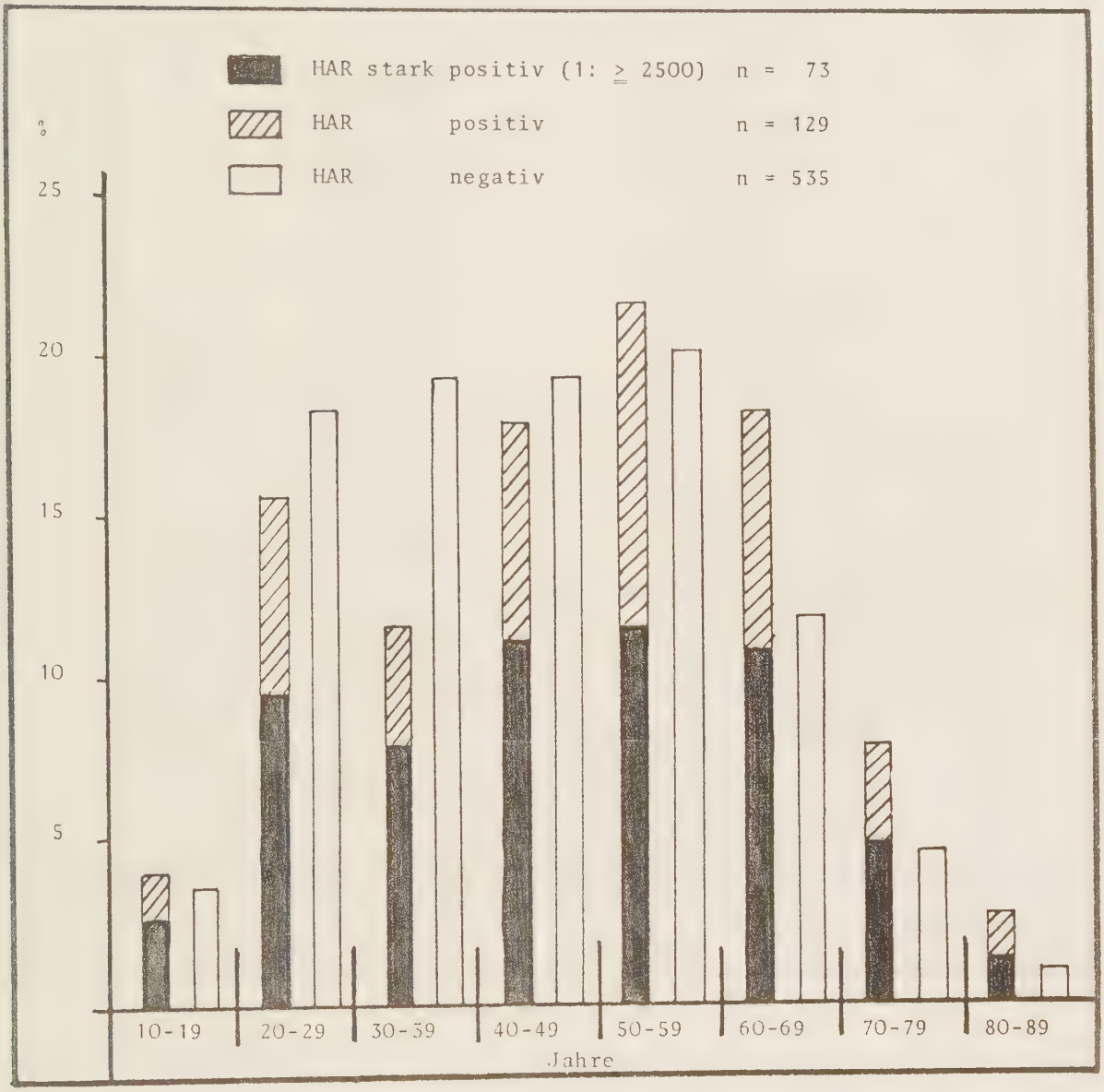


Abb. 5: Alter und Geschlecht der AK-negativen Patienten (n = 533)

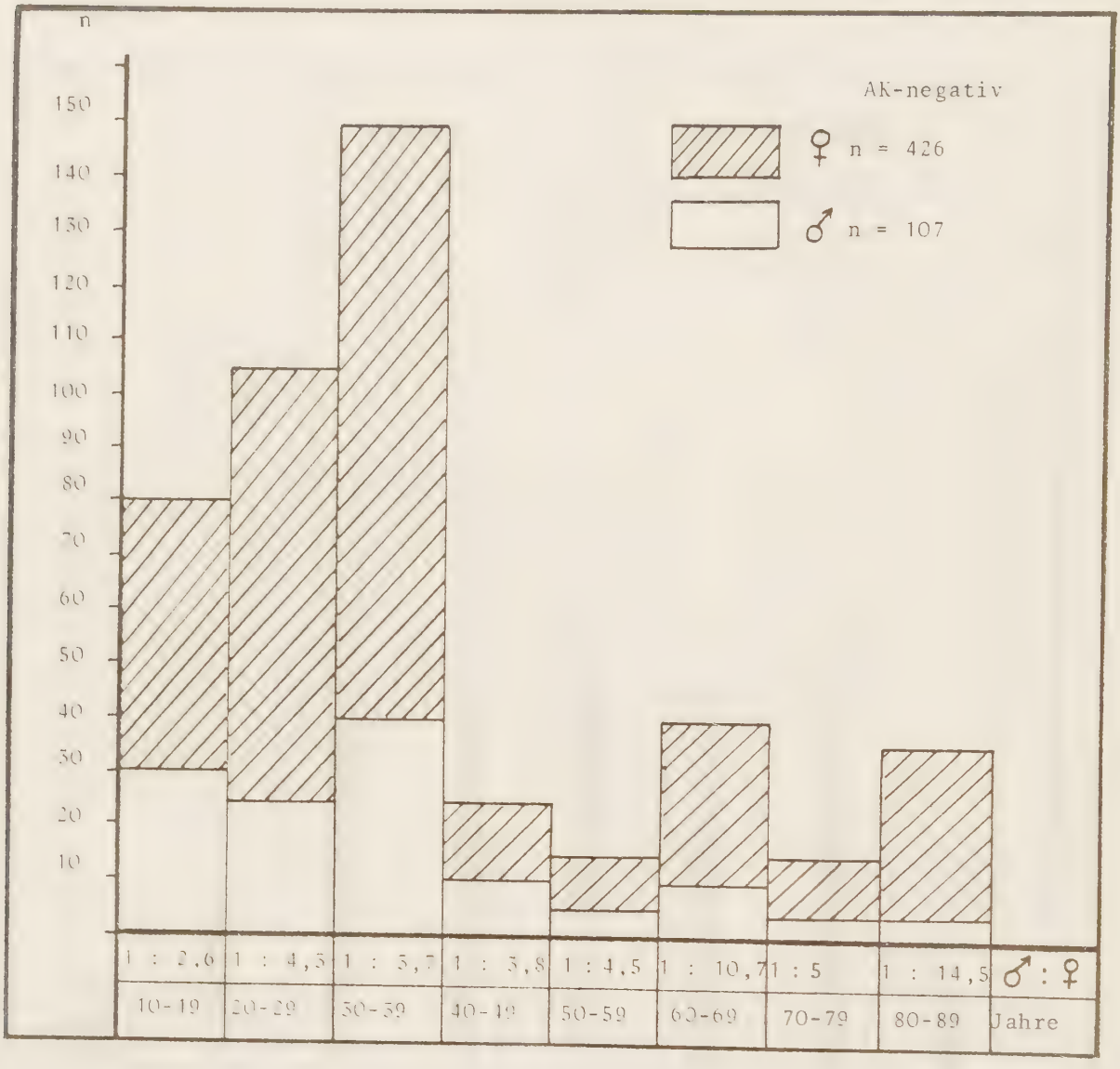
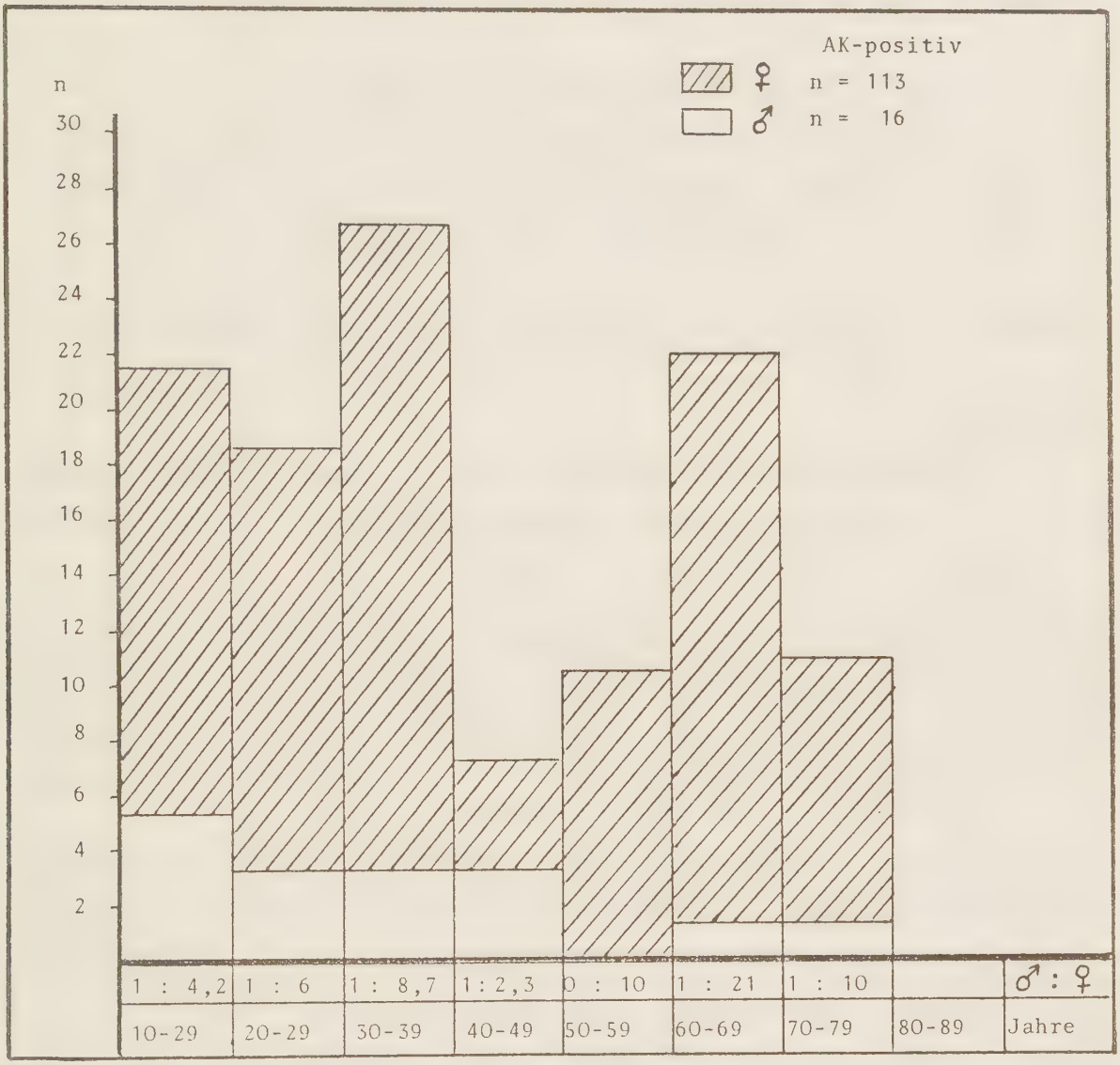


Abb. 6: Alter und Geschlecht der AK-positiven Patienten (n = 129)



Kollektiv (n = 129) der weibliche Anteil viel deutlicher überwiegt, insbesondere wieder in den Altersgruppen über 50 Jahre (vgl. Abb. 6).

Antikörpernachweis und Schilddrüsendiagnose

Bei den vorstehend aufgeführten 529 Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ergab sich bei Ausführung der HAR insgesamt 103 mal ein positiver Antikörperbefund (s. Tab. 4):

TABELLE 4: HAR-Nachweis bei 103 von 529 Schilddrüsenkranken in Verteilung auf die Fallgruppen I-VII.

Gruppe		n	von	%
I	blande Struma, diffus	29	214	13,6
II	blande Struma, ein- u. mehrknotig	21	149	14,2
III	autonomes Adenom mit Hyperthyreose	--	31	--
IV	Hyperthyreose ohne Struma	10	34	29,4
V	Hyperthyreose m. Struma nodosa	10	21	47,6
VI	Hyperthyreose m. Struma diffusa	22	57	38,6
VII	Hypothyreose/Myxödem (primär m. und ohne Struma)	11	23	47,8

Werden aus diesem Personenkreis nur die 61 Fälle mit hohen Antikörpertitern (HAR $\geq$ 2.500) berücksichtigt, so ergibt sich folgende Verteilung (Tab. 5 s. S. 33).

Die prozentuale Verteilung weist also nach, daß hohe Antikörpertiter in steigender Rate mit Zunahme der makromorphologischen Symptomatik und der funktionellen Aktivität vorkommen. So erreicht die Hyperthyreose mit Struma diffusa, wenn alle positiven Antikörperbefunde mitgerechnet werden, einen gleichhohen Prozentanteil wie die Hypothyreosen. Diese allerdings stellen eindeutig den höchsten Prozentanteil, wenn nur hohe Antikörpertiter Berücksichtigung fin-

TABELLE 5: Hohe HAR-Titer bei 61 von 529 Schilddrüsenkranken in Verteilung auf die Fallgruppen I-VII.

Gruppe		n	von	%
I	blande Struma, diffus	14	214	6,5
II	blande Struma, ein- u. mehrknotig	11	149	7,4
III	autonomes Adenom m.Hyperthyreose	--	31	-
IV	Hyperthyreose ohne Struma	6	34	17,6
V	Hyperthyreose m. Struma nodosa	5	21	23,7
VI	Hyperthyreose m. Struma diffusa	15	57	26,3
VII	Hypothyreose/Myxödem (primär m. und ohne Struma)	10	23	43,5

den: 47,8 % der Hypothyreosen hatten einen positiven Antikörpernachweis, davon 43,5 % einen hohen HAR-Titer.

Die Komplement-Bindungsreaktion (KBR) wurde in allen Fällen ausgeführt, in denen die Hämagglutinationsreaktion einen hohen Titer aufgewiesen hatte (vgl. letzte Tabelle). Sie zeigte in unserem Untersuchungsgut nur eine geringe Inzidenz (Tab. 6).

TABELLE 6: Vorkommen von pos. KBR und hochpos. HAR bei 10 von 529 Schilddrüsenkranken nur in Fallgruppe VI-VII.

Gruppe		n	von	%
I	blande Struma, diffus	-	214	-
II	blande Struma, ein- u.mehrknotig	-	149	-
III	autonomes Adenom m.Hyperthyreose	-	31	-
IV	Hyperthyreose ohne Struma	-	34	-
V	Hyperthyreose m.Struma nodosa	-	21	-
VI	Hyperthyreose m.Struma diffusa	5	57	8,8
VII	Hypothyreose/Myxödem (primär m. und ohne Struma)	5	23	21,5

Sowohl die positive KBR als auch ihre Kombination mit der stark positiven Boydenreaktion kommen also praktisch nur bei den Unterfunktionszuständen und bei der Hyperthyreose mit diffuser Struma vor, bei den übrigen Befundklassen wird sie praktisch nicht beobachtet.

Für das Gesamtkollektiv errechnet sich damit eine Quote von 19,5 % positiver HAR bzw. 11,5 % bei Berücksichtigung nur der hohen Titer. Beide immunologischen Tests waren gleichzeitig jedoch nur in 2 % unserer Fälle positiv. Bezogen auf alle Hyperthyreosen (Gruppe IV - VI) war die HAR in 37,5 % positiv, davon in 23,2 % mit einem hohen Titer.

Antikörpernachweis und Funktionsparameter

Im folgenden werden die Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsanalyse dargestellt, indem innerhalb jeder Fallgruppe die antikörperpositiven den antikörpernegativen Fällen gegenübergestellt werden.

Radiojodtest und in vitro-Untersuchungen:

Bei den hyperthyreoten Patienten fielen im Mittel der antikörperpositiven (n = 26) bei Vergleich mit den 86 antikörpernegativen Fälle höhere prozentuale Jodspeicherraten (131,0 : 105,6 %) auf. Auch der intrathyreoidale Jodumsatz, gemessen als PB ^{131}J, war signifikant stärker beschleunigt (1,02 : 0,62 %/1) als bei den antikörpernegativen Fällen.

Bei euthyreoter Schilddrüsenfunktion war die Jodavidität der antikörperpositiven Fälle im Vergleich zu den antikörpernegativen leicht erniedrigt. Das thyreoidale Speichermaximum wurde in beiden Gruppen zwischen 24 h und 48 h nach Applikation erreicht. Die maximalen Aufnahmeraten la-

gen im Normbereich. So ergab sich bei Berechnung des Geschwindigkeitsindex im Falle der euthyreoten antikörperpositiven Schilddrüsen eine leichte Erniedrigung. In der Hormonphase unterschieden sich beide Gruppen nicht.

Für die Unterfunktion ist festzuhalten, daß die Herabsetzung der Speicherfähigkeit für Jod 131 bei den antikörperpositiven Hypothyreosen eindeutiger war, ihr Speichermaximum lag immer unter 10 % der Ausgangsaktivität. Die Werte für $PB^{131}J$ unterschieden sich für beide Gruppen nicht.

Der Trijodthyronin-Suppressionsversuch zwecks Sicherung oder Ausschluß einer Überfunktion wurde in Zweifelsfällen (n = 25) zur Klärung der Funktionslage benutzt. Unterschiede im Verhalten der antikörperpositiven und antikörpernegativen Fälle waren nicht festzustellen.

Entsprechendes gilt für den Stimulationstest (n = 11), der zur Sicherung einer primär thyreoidalen Ursache bzw. zum Ausschluß eines hypophysär bedingten Unterfunktionszustandes ausgeführt wurde. In allen antikörperpositiven Fällen verlief er negativ.

Der Depletionstest wurde in beschränkter Fallzahl (n = 8) der antikörperpositiven und antikörpernegativen Fälle ausgeführt. Das Resultat war im Hinblick auf einen Jodisationsdefekt als einem typischen Merkmal der antikörperpositiven Schilddrüse negativ.

Im ^{131}J - T3 - Test (syn. R T3 U nach SOLOMON et al. 1972) ergaben sich für die hyperthyreote, euthyreote und hypothyreote Patientengruppe die für ihren jeweiligen Funktionsbereich typischen Befunde. Mittelwerte und Standardabwei-

chungen unterschieden sich bei Vergleich der antikörperpositiven mit den antikörpernegativen Fällen nicht. Eine Ausnahme bildet hier lediglich die Hypothyreose, bei der die Herabsetzung des Testergebnisses gering, aber signifikant ausgeprägter war.

Bei der Hormonjodanalyse (PB ^{127}J) zeigten sich ganz ähnliche Verhältnisse, d.h. antikörperpositive und antikörpernegative Seren zeigten unabhängig vom serologischen Befund eine Hormonkonzentration (PB ^{127}J), die dem jeweiligen Funktionsbereich entsprach. Dies gilt für die Hyperthyreose, die Euthyreose und die Hypothyreose gleichermaßen, bei letzterer ist der Unterschied am deutlichsten, jedoch statistisch nicht zu sichern.

Antikörpernachweis und Szintigrammbefund

Veränderungen des Schilddrüsenszintigramms in Form von pathologischen Aktivitätsverteilungsmustern sind in unserem Untersuchungsmaterial außerordentlich häufig, wie schon aus der großen Zahl der Schilddrüsenvergrößerungen ersichtlich ist. Dabei handelt es sich in 170 Fällen, die stets antikörpernegativen autonomen Adenome nicht mitgerechnet, um knotig veränderte Schilddrüsen. Es zeigte sich, daß in den Knotenstrumen mit euthyreoter Funktionslage höhere Antikörpertiter seltener erhalten wurden. Bei antikörperpositiven Strumen mit pathologischen Speichermustern sind zu unterscheiden:

- eine disseminiert-inhomogene Aktivitätsbelegung entsprechend einer kleinfleckig-diffusen Fixationsstörung,
- das Vorkommen von einem oder mehreren herdförmigen Bezirken verminderter Speicherung bis zum kompletten Speicherdefekt,

dem klinisch nicht regelmäßig ein tastbarer Knoten zuzuordnen ist.
Diese szintigrafischen Veränderungen in Verbindung mit stark positiven Antikörpertitern werden als fokale Thyreoiditis aufgefaßt (UTHGENANNT 1966). Sie fand sich in 16 Fällen des hier vorgelegten Untersuchungsgutes. Sie äußerte sich stets in einer inhomogenen, umschriebenen oder diffusen Verminderung der Aktivitätsbelegung, nicht jedoch als pathologische Anreicherung im Sinne von "warmen" Knoten.

Die szintigrafischen Veränderungen des disseminierten und nodösen Typs der Fokalthyreoiditis sind aus Abb. 7 und 8 ersichtlich, die Unterschiede zwischen der AK-positiven und AK-negativen Fallgruppe hinsichtlich der einzelnen Funktionsparameter wurden in Tab. 7 nochmals zusammengestellt.

3. Antikörpernachweis und Ergebnisse der Hyperthyreosetherapie mit antithyreoidalen Substanzen

Stationäre Behandlungsphase

Von 53 dekompensierten Hyperthyreosen, die einer stationären Behandlung mit antithyreoidal-wirksamen Substanzen zugeführt wurden, hatten 32 Patienten einen negativen Antikörpernachweis und 21 Patienten eine stark positive Antikörperreaktion (HAR $\geq$ 1 : 2.500) (vgl. Tab. 8). Bei der körperlichen Anfangsuntersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, doch imponierten insgesamt die AK-positiven Hyperthyreosen als schwerer. 20 der 32 Ak-negativen Patienten hatten eine Struma, davon zeigten 6 nodöse Veränderungen, 14 mal handelte es sich um eine diffuse Struma. In

Abb. 7: Farbstzintigramm bei disseminierter Immunthyreoiditis. (Klinik: Leichte Schwellung und allgemeine Druckdolenz der Schilddrüse, HAR 1 : 25.000), KBR negativ, $PB^{127}J$ 4,2 µg%, RT_3U 34 %, max. ^{131}J uptake 44 %, Leuko 9.200, BSG 12/22 mm n.W., Elektrophorese: α^2-Globuline ↑.

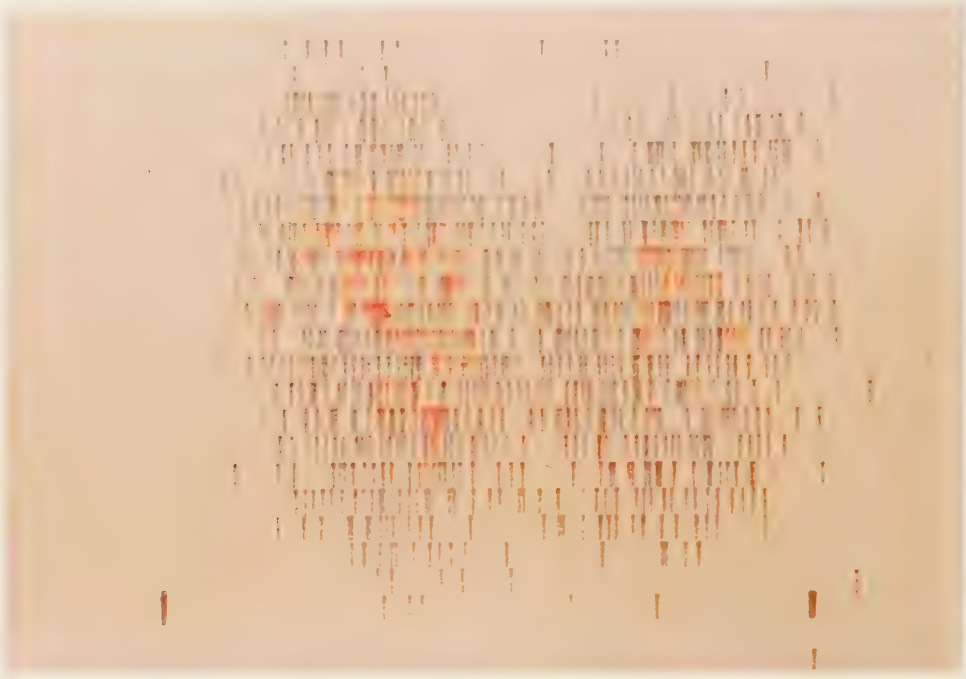


Abb. 8: Farbszintigramm bei fokaler Immunthyreoiditis. (Klinik: Dekompensierte Hyperthyreose mit adenomatöser Struma, HAR 1 : 25.000). KBR 1 : 5, $PB^{127}J$ 8,2 µg%, RT_3U 44 %. max. ^{131}J uptake 68 %, Leuko 7.600, BSG: 37/52 mm n.W., Elektrophorese: α^2-Globuline ↑ .

TABELLE 7: Übersicht: Gegenüberstellung der Funktionsparameter von Schilddrüsenpatienten mit stark positivem (HAR 1 : $\geq$ 2500) und negativem Antikörpernachweis.

t - Test: s : $p < 0,01$
(s) : $p < 0,05$
n.s. : keine Signifikanz

++ : HAR 1 : $\geq$ 2500

Ø : HAR negativ

	n	AK	in vivo 48^h $PB^{131}J$ $\bar{x}$	in vivo $2^h/48^h$ Index $\bar{x}$	in vitro RT_3U $\bar{x}$	in vitro $PB^{127}J$ $\bar{x}$
Hyperthyreose	26	++	1.02	131.0	48.0	11.9
	86	Ø	0.62	105.6	49.7	11.3
			s.	s.	n.s.	n.s.
Euthyreose	25	++	< 0.20	39.6	37.1	5.8
	338	Ø	< 0.20	47.3	36.5	5.9
				n.s.	n.s.	n.s.
Hypothyreose	10	++	< 0.20	max. uptake < 10 %	27.1.	1.46
	13	Ø	< 0.20	< 15 %	28.7	1.95
					(s)	n.s.

TABELLE 8: Mittlere Ausgangswerte verschiedener Parameter von 53 Hyperthyreosen vor Einsetzen der antithyreoidalen Behandlung.

AK Ø n = 32

AK ++ (HAR 1 : ≥ 2500) : n = 21

	AK Ø	AK ++
RR (mm Hg)	140/65	155/70
Amplitude	75	85
Puls/min.	110	106
^{131}J-2-Phasentest		
2h - uptake %	62.7	63.8
24h - " %	65.7	60.9
48h - " %	57.0	52.3
48h/2 Index	114.7 $p < 0.05$	134.4
48h-PB^{131}J % D/l	0.62 $p < 0.05$	1.02
^{131}J-RT$_3$U-Test	52.8	50.4
PB^{127}J	11.7	11.5

der AK-positiven Gruppe (n = 21) befanden sich 15 Strumaträger, davon 5 mit knotigem Umbau. Endokrine Augensymptome waren bei den AK-positiven Patienten 6 mal, im AK-negativen Kollektiv 7 mal vertreten.
Die Blutdruckamplitude der Ausgangsmessung in mm Hg nach RR war im Mittel bei den antikörper-positiven Patienten um 10 mm Hg höher als bei den antikörper-negativen. Desgleichen lag der Ausgangsblutdruck systolisch im Mittel um 15 mm Hg, der diastolische im Mittel um 5 mm Hg über den entsprechenden Werten der antikörpernegativen Gruppe. Die erhöhten Pulsfrequenzen ließen keine Unterschiede erkennen. (vgl. Tab. 8).

Wesentliche Unterschiede zeigten sich jedoch in der Ausprägung der nuklearmedizinischen Befunde. Bei der Speicherkurve erhielten wir, übereinstimmend mit den Ergebnissen am Gesamtmaterial, bei etwa gleich hoher Jodavidität der antikörper-negativen und antikörper-positiven Schilddrüsen (2 h-Aufnahme 62,7 : 63,8 %) im allgemeinen das Speichermaximum bereits bei der 2 h-Messung. Entsprechend fiel bei den antikörperpositiven Fällen die Speicherrate nach 24 h bereits wieder ab (60,9 %), während die Mittelwerte der antikörpernegativen Gruppe nach 24 h noch einen weiteren geringen Anstieg auf 65,1 % ergaben. Nach 48 h war der Abfall der Speicheraktivität bei der AK-positiven Gruppe mit 52,3 % wesentlich deutlicher als bei der AK-negativen Gruppe mit 57,0 %.
Es resultiert also eine Beschleunigung der Jodidphase und eine stärkere Verkürzung der effektiven Halbwertzeit in der AK-positiven Schilddrüse gegenüber der negativen Kontrollgruppe. Entsprechend diesen Einzelangaben war auch der 48/ 2 h-Index der positiven Gruppe mit 134,4 % deutlich höher als der negativen mit 114,7 %. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen im Verhalten während der Jodidpha-

se ist also deutlich ausgeprägt und hält auch der Signifikanz-Prüfung mit dem Student-Test stand: Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % ($p < 0,05$). Die 48 h-Serumgesamtaktivität der positiven Gruppe lag mit 1,02 deutlich höher als die der negativen Gruppe mit 0,62. Auch dieser Unterschied ließ sich als signifikant sichern ($p < 0,05$). (vgl. Tab. 8).

Demgegenüber lassen diejenigen Laborteste, welche die Funktionslage der Schilddrüse global ermitteln, also der T 3 - in vitro-Test und die Hormonjodanalyse (PB ^{127} J), bei den Ausgangswerten unserer Therapiepatienten keine wesentlichen Unterschiede erkennen: die Werte für T 3-Test waren bei der AK-positiven Gruppe mit 50,4 und bei der AK-negativen Gruppe mit 52,8 % etwa im gleichen Ausmaß erhöht, desgleichen stimmten die Werte für PB ^{127} J in der AK-positiven und in der AK-negativen Gruppe praktisch überein (11,5 : 11,7 µg %). (vgl. Tab. 8).

Das Verhalten der Hyperthyreosen unter der Therapie wurde in der Frühphase in wöchentlichen Abständen kontrolliert, und zwar klinisch anhand von

- Blutdruckamplitude
- Pulsfrequenz
- Körpergewicht
- Halsumfang,

laboratoriumstechnisch anhand von

- T 3-Test
- PB ^{127}J
- Serumcholesterol.

Ferner wurden registriert: die Gesamtdauer der stationären Behandlung bis zur Entlassungsreife, die verabfolgte Gesamtdosis an thyreostatischer Substanz während dieser Zeit in mg, sowie die durchschnittliche Tagesdosis in mg/die.
Als Thyreostatikum wurde im allgemeinen (n = 50) Thiamazol, in seltenen Fällen (n = 3) Natrium-Perchlorat gegeben, ergänzt durch Schilddrüsenhormon (0,1 g/die Gl. thyreoid. sicc.).

Wir erhielten folgende Ergebnisse:
Die Gesamtbehandlungszeit bis zur stationären Entlassung war bei den 21 Patienten mit stark positiven Antikörpertitern höher (31,8 : 21,2 Tage), ein Befund, der sich als hochsignifikant ($p \geq 0{,}005$) erwies. Ebenso deutlich war der Unterschied in der während dieser stationären Behandlungszeit aufgewendeten thyreostatischen Gesamtdosis mit 3,2 : 2,2 g ($p \geq 0{,}05$). Entsprechend der klinisch ausprägteren hyperthyreoten Symptomatik ergab sich, daß die AK-positiven Patienten die erhöhten Dosierungen vornehmlich in der 1. Woche erhalten hatten (vgl. Tab. 9). Auch der Unterschied in der mittleren Tagesdosis zwischen den AK-positiven und AK-negativen Patienten war dementsprechend mit 128,5 mg : 105,3 mg deutlich und statistisch signifikant ($p \geq 0{,}05$) (vgl. Tab. 13).

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangssituation und der unterschiedlichen Therapiedosen ist festzustellen, daß das klinische Ergebnis, gemessen am Abfall der Blutdruckamplitude und der Pulsfrequenz in beiden Gruppen gleich war. Auffälligerweise zeigte sich in 50 % der negativen und nur in 14 % der positiven Fälle nach einwöchiger Behandlungszeit bereits ein normalisierter T 3-Test. Dieses Ergebnis ist auch statistisch aussagekräftig (χ^2, $p < 0{,}01$) (vgl. Tab. 9).

TABELLE 9: Veränderung der Parameter nach einwöchiger stationärer Behandlung (vgl. Tab. 8)

Kontrolle 1 Woche	AK Ø (n = 32)	AK ++ (n = 21)
RR (mm Hg)	120/60	130/65
Amplitude	60	65
Puls/min.	84	84
Gewicht	- 0,7	- 0,6
RT_3U-Test	- 5,15	- 3,39
RT_3U-Test normalisiert	50 %	14 %

Nach Ablauf der 2. Woche (vgl. Tab. 10), während der die mittleren Dosen an thyreostatischer Substanz in beiden Kollektiven gleich war, zeigte sich ein signifikant deutlicherer Rückgang der Blutdruckamplitude bei den antikörpernegativen Fällen (21,1 : 16,8 mm Hg). Außerdem war hier der Anstieg des Serumcholesterols signifikant deutlicher als bei der positiven Gruppe: 32,8 : 3,9 ($p \leq 0,01$). Der T 3-Test war jetzt bei den AK-negativen Patienten in 62 % normalisiert, bei den AK-positiven Fällen erst in 50 %*. Auffällig war auch der Gewichtsverlauf der Hyperthyreosen unter der Therapie: positive wie negative Patienten zeigten während der ersten Woche noch einen etwa gleich großen, anhaltenden Gewichtsverlust. Bei der 2. Kontrolle war dieser von den AK-negativen Patienten gegenüber der Ausgangsuntersuchung ausgeglichen, während die AK-positiven Patienten noch weiter eine Gewichtsdifferenz aufwiesen (- 0,7 kg, $p = 0,05$). Erst in der 4. Woche glich sich dieser Vorsprung der AK-negativen Gruppe wieder aus (vgl. Tab. 10 u. 11).

Die Kontrollen, welche nach Abschluß der Behandlung ausgeführt wurden, zeigten im übrigen bei beiden Kollektiven nahezu eine Übereinstimmung der Ergebnisse (vgl. Tab. 11): Die Normalisierung des T 3-Tests war bei den AK-negativen Patienten in 80 % der Fälle eingetreten. Nur lag der Cholesterolanstieg der AK-positiven Hyperthyreose mit 14 mg % immer noch signifikant ($p \leq 0,01$) unter dem durchschnittlichen Anstieg der AK-negativen Gruppe mit 66,4 mg %.

Das Behandlungsergebnis kann zwar nach klinischen und labortechnischen Befunden als gleich gut bezeichnet werden; es sei aber betont, daß die stationäre Behandlungsdauer bei den AK-negativen Patienten im Mittel 21 Tage und bei den AK-positiven 30 Tage betrug.

---

* χ^2, $p < 0,5$, nicht signifikant.

TABELLE 10: Veränderung der Parameter nach zweiwöchiger stationärer Behandlung (vgl. Tab. 8 u. 9).

Kontrolle 2 Wochen	AK Ø (n = 32)	AK ++ (n = 21)
RR (mm Hg)	120/60	125/70
Amplitude	60	55
Puls/min.	85	80
Gewicht	± 0 $p < 0,05$	- 0,7
RT_3U-Test	- 10,1	- 7,4
RT_3U-Test normalisiert	62 %	50 %
Cholesterol	+32,8 $p < 0,01$	+ 3,9

TABELLE 11: Parameter bei Abschluß der stationären Behandlung.

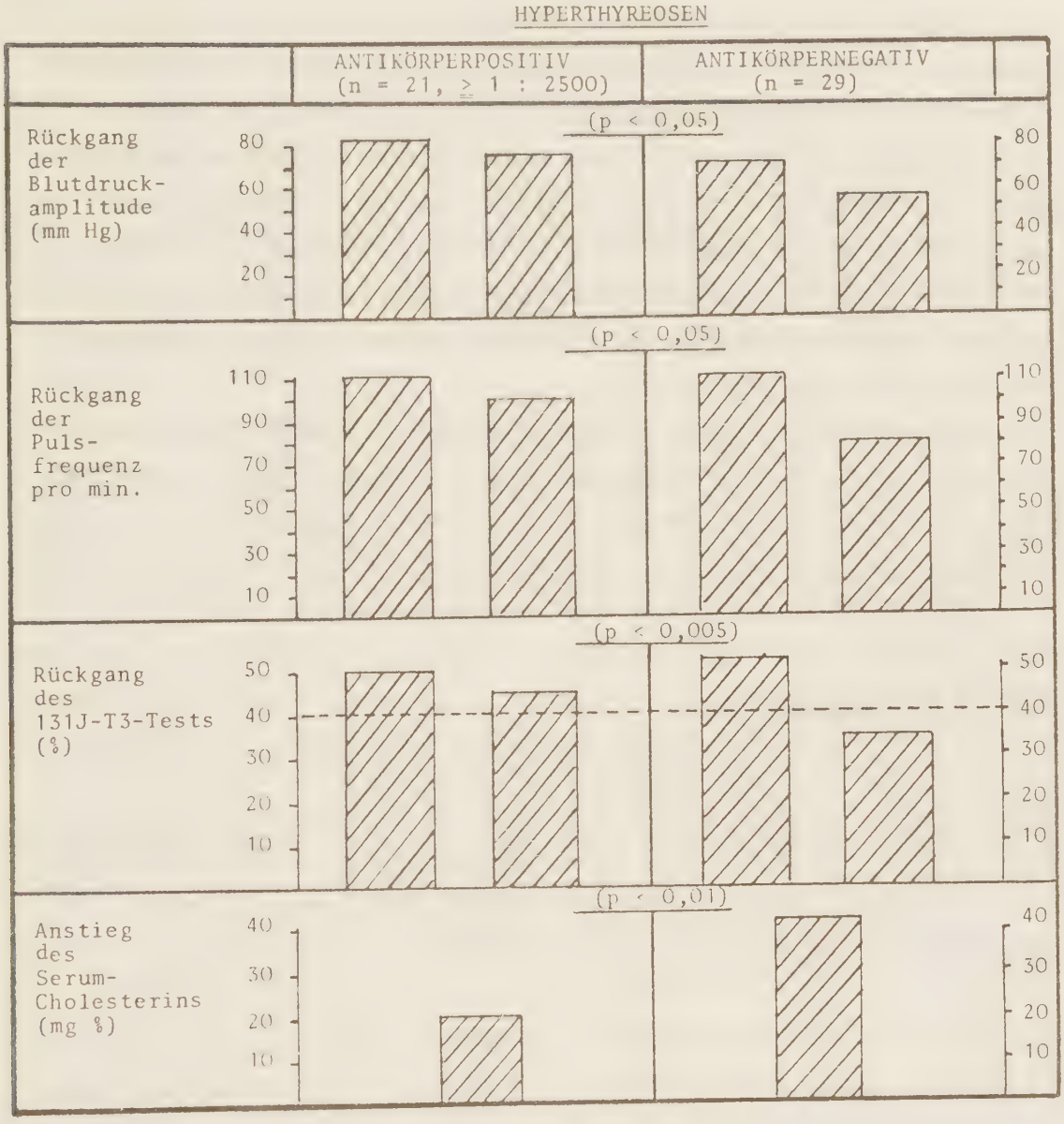
Schluß-Kontrolle	AK Ø (n = 32) nach 3 Wochen		AK ++ (n = 21) nach 4 Wochen
RR (mm Hg)	120/60		125/70
Puls/min.	60		55
Gewicht	+ 0,5	$p < 0,05$	+ 1,1
RT_3U-Test	- 8,4		- 7,8
RT_3U-Test normal	80 %		83 %
Cholesterol	+66,4	$p < 0,01$	+ 14

TABELLE 12: Übersicht: Unterschiede zwischen AK-positiver (++) (HAR 1 : 2.500) und AK-negativer (Ø) Hyperthyreose vor Beginn bis zum Abschluß der stationären Behandlung

Bei 21 AK-hochpositiven (++) Hyperthyreosen im Vergleich mit 32 AK-negativen (Ø) Hyperthyreosen waren:

vor Therapie	
das klinische Bild	schwerer
die nuklearmedizinische Symptomatik	eindeutiger
während der Therapie	
die Thiamazol-Initialdosis	höher
die Thiamazol-Gesamtdosis	höher
die Behandlungsdauer stationär	länger
die Blutdruck-Amplitude normalisiert	später
der Gewichtsrückgang gestoppt	später
der RT_3U-Test normalisiert	später
die Cholesterinkonzentration angestiegen	später und geringer

Abb. 9: Vergleich des Verhaltens verschiedener Parameter bei AK-positiven und AK-negativen Hyperthyreosen unter der Medikation.



Auffällig war, daß von den einzelnen Parametern die Normalisierung der Blutdruckamplitude in der AK-positiven Gruppe später, nämlich erst in der 2. Behandlungswoche, erfolgte. Auch der Stopp des Gewichtsverlustes trat später auf (4. statt 2. Woche). Der Abfall des erhöhten T 3-Testes erfolgte langsamer, so daß in der antikörper-positiven Gruppe eine Normalisierung dieses Funktionswertes in 50 % der Fälle erst später erreicht wurde (am Ende der 2. statt der 1. Woche). In ähnlicher Weise wurde die Normalisierung des T 3-Wertes in 80 % der Fälle mit positivem AK-Befund erst in der 4. Woche gesehen, während sie in der AK-negativen Gruppe bereits nach 3 Wochen erreicht war.
Eindeutig später lag der Eintritt der Serumcholesterolsteigerung bei den AK-positiven Patienten, ebenso wie bei ihnen auch der Anstieg der Cholesterinspiegel selbst signifikant kleiner war.

Nachbehandlungsphase

Wies also die antikörperpositive Hyperthyreose während der Frühphase der Behandlung bereits ein unterschiedliches Verhalten gegenüber den AK-negativen Kontrollen auf, so gilt das im besonderen Maße auch für den weiteren Krankheitsverlauf (vgl. Abb. 9 u. 10).

Wir haben 50 der vorgenannten Fälle im Mittel 14,5 (12 - 18) Monate nach Entlassung aus stationärer Behandlung kontrolliert. In dieser Beobachtungszeit unter weiterlaufender Therapie war der Verlauf bei den 21 AK-positiven Pat. nur in 15 % der Fälle befriedigend, d.h., es kamen nur in 3 Fällen keine passageren Stoffwechselentgleisungen und keine echten Rezidive zur Beobachtung, sondern die etwa alle 4 Wochen ausgeführten poliklinischen Kontrollen zeigten bei

diesen Patienten eine anhaltende Remission der Hyperthyreose.

In einem Drittel der AK-positiven Fälle zeigte sich, daß eine volle Rekompensation nicht zu erzielen war. Diese 7 Patienten klagten bei den Kontrolluntersuchungen über wechselndes Befinden, insbesondere rasche Erschöpfung und Zittrigkeit. Auch labortechnisch zeigten sich dabei Testergebnisse, insbesondere für den T 3-Test und $PB^{127}J$, welche einer vollkompensierten Hyperthyreose nicht entsprachen. 4 mal wurde in diesen Fällen eine Größenzunahme der Struma unter der antithyreoidalen Therapie beobachtet.

4 weitere Patienten zeigten vorübergehend eine leichte Hypothyreose mit Klagen über Müdigkeit und Kälteempfindlichkeit sowie erniedrigten $PB^{127}J$-Werten. Nach entsprechender Korrektur des Therapieschemas im Falle der Resthyperthyreosen bzw. durch Absetzen der antithyreoidalen Therapie bei den stets reversiblen Unterfunktionszuständen, konnte in allen vorgenannten 11 Fällen ein befriedigendes Endergebnis trotz des komplizierten Verlaufs erzielt werden.

Schwere Rezidive der Hyperthyreose waren in wiederum einem Drittel unserer Fälle (n = 7) festzustellen. Sie erforderten in 3 Fällen eine erneute stationäre Behandlung, in 3 Fällen wurde eine Operation, in 1 Fall wurde die Radiojodresektion veranlaßt.

Die schlechteren Therapieergebnisse bei den AK-positiven Patienten zeigen sich auch in den Durchschnittswerten derselben Parameter, die schon während der stationären Behandlung registriert worden waren (vgl. Abb. 9).
Gegenüber dem Entlassungstag war zwar ein weiterer Rückgang der Blutdruckamplitude zu verzeichnen, der aber bei den AK-positiven Patienten signifikant geringer ausgeprägt war als bei den AK-negativen Patienten ($\bar{x}$ = 15,5 : 7,7 mm Hg, $p < 0,05$).

Entsprechend verhielt sich der Rückgang der Pulsfrequenz: $\bar{x}$ = 31,0 : 15,6/min. ($p < 0,05$). Der Rückgang des T 3 - Wertes lag mit 17,5 % bei den AK-negativen Patienten ebenfalls wesentlich höher als bei dem AK-positiven Kollektiv mit 5,8 % ($p < 0,05$). Dementsprechend war der T 3 - Test bei allen Antikörpernegativen nach 1 Jahr in den Normalbereich gerückt, was nur in 60 % der Hyperthyreosen mit stark positiver HAR zu verzeichnen war (χ^2, $p < 0,01$, signifikant). Ganz entsprechend sahen wir einen deutlichen Rückgang der Werte für $PB^{127}J$ bei den AK-negativen Fällen, häufig in den subnormalen Bereich (3,0 - 4,5 µg %), während die $PB^{127}J$-Werte der AK-positiven Fälle schlechter auf die antithyreoidale Medikation ansprachen. Die Normalisierung erhöhter $PB^{127}J$-Werte gelang im Beobachtungszeitraum dementsprechend bei den AK-negativen Fällen in 92 %, bei den AK-positiven Fällen nur in 55 % (χ^2, $p < 0,01$, signifikant). Auffälligerweise stieg im Beobachtungszeitraum das Cholesterol nur in den AK-negativen Fällen deutlich an, in den AK-positiven Fällen war der Anstieg gering (42 : 19 mg %, $p < 0,001$).

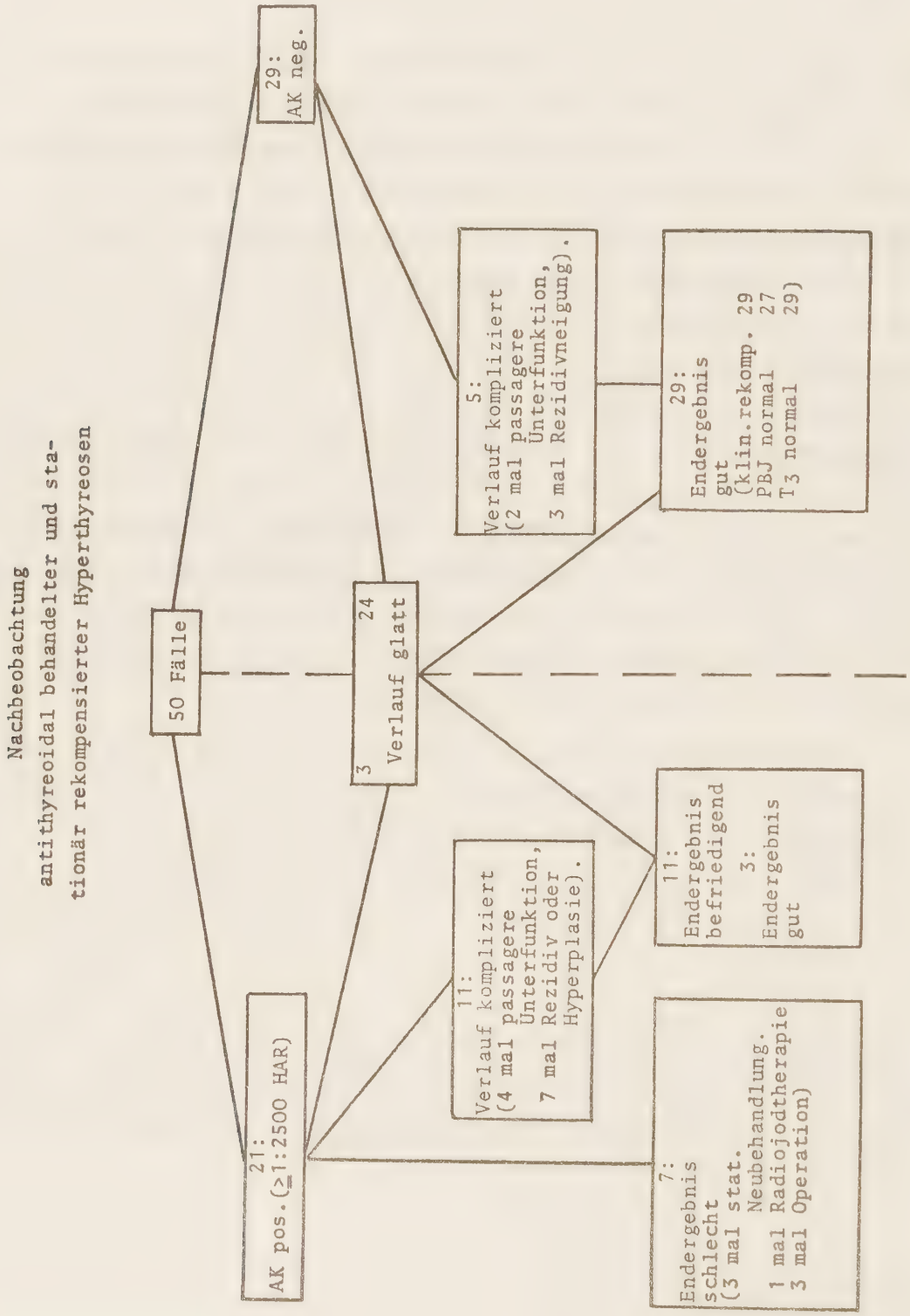
Diese schlechteren Ergebnisse bei der Nachbeobachtung AK-positiver Patienten sind auch deshalb bemerkenswert, weil sie im Mittel mit 3 Tabletten Thiamazol (64 mg/die) mehr antithyreoidale Substanz erhalten hatten als die AK-negativen Patienten mit 2,2 Tabletten (44 mg/die) ($p < 0,05$).

Im Endergebnis war bei allen AK-negativen Patienten ein gutes Behandlungsresultat zu erzielen: 24 mal war der Verlauf komplikationslos, nur in 5 Fällen ergaben sich vor-

übergehend Schwierigkeiten, nämlich 2 mal passagere Unterfunktion und 3 mal eine Rezidivneigung, durch entsprechende Dosisanpassung für Thiamazol bzw. Schilddrüsenhormon jeweils leicht zu korrigieren.

Eine Übersicht über die Nachbeobachtungsphase vermittelt Abb. 10. Während des Beobachtungszeitraumes war der V e r l a u f bei den AK-positiven Hyperthyreosen nur in 15 % unkompliziert, im Vergleich zu 85 % bei der AK-negativen Gruppe. Dieser Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant (χ^2, $p < 0,01$). Das E n d e r g e b n i s zeigt bei allen AK-negativen Hyperthyreosen ein gutes Resultat, was für die AK-positiven Hyperthyreosen nur in 66 % zu erreichen war (χ^2, $p < 0,01$). Von allen 50 Patienten, die mit antithyreoidalen Substanzen behandelt worden waren, hatten also rund 1/3 (n = 16) einen komplizierten V e r l a u f genommen, 11 davon gehörten dem AK-positiven Kollektiv an, 5 dem AK-negativen. Im E n d e r g e b n i s wiesen 15 % (n = 7) ein schlechtes Behandlungsresultat auf. Diese 7 Fälle entstammten ausnahmslos dem AK-positiven Kollektiv.

Abb. 10: Krankheitsverlauf, Komplikationsrate und Endergebnis der Behandlung AK-positiver und AK-negativer Hyperthyreosen.



V. D I S K U S S I O N

Die mitgeteilten Ergebnisse aus einem Untersuchungsprogramm, das an 664 Patienten lückenlos ausgeführt wurde und dabei in 529 Fällen zur Feststellung einer Schilddrüsenkrankheit führte, vermittelt Aufschlüsse, die sich - der Fragestellung entsprechend gegliedert - in kurzer Zusammenfassung folgendermaßen darstellen:

ad 1: 19,5 % der Schilddrüsenkranken haben einen positiven Ausfall der passiven Hämagglutinationsreaktion nach BOYDEN, die in 11,5 % einen hohen Antikörpertiter ergibt (HAR 1: $\geq$ 2500). Hohe Antikörpertiter sind bei einem Viertel der diffusen Hyperthyreosen anzutreffen und damit bei dieser Erkrankung etwa doppelt so häufig wie im Gesamtkollektiv und 3 bis 4 mal häufiger als bei der blanden Struma. Fast die Hälfte der primären Hypothyreosen (47,8 %) hat einen positiven Thyreoglobulinantikörperbefund, davon 43,5 % mit hohem HAR-Titer. Die Komplement-Bindungsreaktion (KBR) wies nur in 10 Fällen des Gesamtkollektivs Mikrosomenantikörper nach, und zwar 5 mal bei Hyperthyreose mit Struma diffusa und 5 mal bei der primären Hypothyreose.

ad 2: Diffuse Hyperthyreosen weisen bei hochpositivem Antikörperbefund gleichzeitig einen signifikant stärker beschleunigten Jodumsatz (Geschwindigkeitsindex, $PB^{131}J$) auf als antikörpernegative Hyperthyreosen. Von 61 Patienten mit hohen Antikörpertitern haben 16 Szintigramme mit Jodspeicherdefekten.

Hyperthyreosen mit stark positivem Antikörperbefund haben außer den erwähnten stärker ausgeprägten Jodstoffwechselveränderungen auch eine schwerere klinische Anfangssymptomatik.

ad 3: Die katamnestische Auswertung des Krankheitsverlaufs unter der stationär aufgeführten Behandlung ergibt dementsprechend signifikant höhere Initial- und Gesamtdosen des Thyreostatikums sowie eine verlängerte Therapiedauer (vgl. Tab. 13). Eine komplikationslose Remission der dekompensierten Hyperthyreose stellt bei negativem Antikörperbefund die Regel (85 %), bei stark positivem Antikörpernachweis die Ausnahme (15 %) dar. Auch zahlreiche Einzelbefunde belegen das schlechtere Ansprechen der antikörperpositiven Hyperthyreose auf die antithyreoidale Therapie unter stationärer Behandlung und in der Nachbeobachtungsphase, wobei insbesondere die Rezidivneigung hervorzuheben ist (vgl. Abb. 10 und Tab. 12).

ad 4: Bei hochpositivem Antikörpernachweis muß unter Behandlung der Hyperthyreose mit antithyreoidalen Substanzen für die Mehrzahl der Fälle mit einem komplizierten Krankheitsverlauf gerechnet werden; in einem Drittel der AK-positiven eigenen Fälle war eine anhaltende Kompensation auf diesem Wege nicht zu erreichen. Deutlich günstiger ist für dieses Behandlungsverfahren die Prognose bei fehlendem AK-Befund.

TABELLE 13: Signifikant größerer therapeutischer Aufwand bei stationärer Behandlung der AK-positiven (HAR 1 : $\geq$ 2500) Hyperthyreosen gegenüber der AK-negativen Kontrollgruppe.

	AK Ø (n = 29)		AK ++ (n = 21)
Stat. Behandlungstage	21.2	$p < 0.005$	31.8
Gesamtdosis Thiamazol mg	2190	$p < 0.05$	3200
Tagesdosis 1. Woche Thiamazol/mg	105.3	$p < 0.05$	128.5

Nach einer Sammelstatistik von UTHGENANNT und MÜLLER (1968), in welche frühere Untersuchungen dieses Arbeitskreises (UTHGENANNT et al. 1966, 1966 a) einbezogen wurden, ergibt sich für die "Struma diffusa euthyreotica" ein Anteil von 6,7 % mit stark-positivem Antikörperbefund (HAR $\geq$ 1 : 2.500). Für die "Struma nodularis euthyreotica" beträgt diese Nachweisrate 8,2 % aller Fälle. Unsere fast identischen eigenen Zahlenbeider Fallgruppen der blanden Struma mit gleichhohen Antikörpertitern betragen 6,5 bzw. 7,4 %. Hierzu ist anzumerken, daß die Übereinstimmung auch auf der Gleichheit der geografischen Bedingungen und der Bevölkerungszusammensetzung in Schleswig-Holstein (GRABENER 1960) beruht, da dieselbe Methode der Antikörperbestimmungen verwendet wurde und sich die Zeiträume beider Untersuchungsreihen unmittelbar aneinander anschlossen.

Im Zusammenhang mit der hier vorgelegten Untersuchung von besonderem Interesse ist auch der übereinstimmend ca. 1/4 aller Fälle betreffende stark positive Antikörpernachweis bei der dekompensierten Hyperthyreose: er beträgt bei UTHGENANNT und MÜLLER (1968) unter Einrechnung aller Hyperthyreosen 27 %, in der eigenen Untersuchungsreihe 23,2 %. Daß in Deutschland über 1/3 aller Hyperthyreosen - niedrige Titer mitgerechnet - einen positiven Antikörpernachweis haben, zeigt die vorliegende Untersuchung mit 37,5 % in Übereinstimmung mit HORNUNG et al. (1970), die für ein westdeutsches Einzugsgebiet eine entsprechende Nachweisrate von 35 % erhielten.

Die höchsten prozentualen Nachweisraten positiver Antikörpertiter - und zwar gleichzeitig gegen follikuläre und mikrosomale Schilddrüsenbestandteile - fanden wir, entsprechend den Feststellungen u.a. von ROITT und DONIACH (1960), HEIMPEL und MÜLLER (1963), HORNUNG et al. (1970) auch in

den eigenen Ergebnissen bei den Fallgruppen "Hyperthyreose mit Struma diffusa" und "Hypothyreose/Myxödem" (vgl. Tab. 6).

In Endemiegebieten (BLEHA et al. 1965) steigt die Nachweisrate für hohe HAR-Titer offenbar nicht wesentlich, sie betrug hier 8,3 % bei der diffusen Struma gegenüber 15 % bei der Hyperthyreose und 48 % bei der Hypothyreose. FELLINGER et al. (1965) kommen bei ihrer Untersuchung an 107 Hyperthyreosen ebenfalls in 28,9 % der Fälle zu stark positiven Antikörperbefunden. Dieses Ergebnis aus dem Wiener Einzugsgebiet deckt sich ebenfalls mit den hier vorgelegten bzw. besprochenen Ergebnissen aus Nicht-Endemiegebieten.

Bei der Hyperthyreose werden höhere Nachweisraten von 45 - 50 % für hohe Titer von ROITT und DONIACH (1960) erwähnt. Unter Anrechnung auch niedriger Titer erhielten sie in 64 % positive Antikörpernachweise, während HEIMPEL und MÜLLER (1963) an Hand von aus der Literatur gesammelten Fällen darlegen, daß in etwa 40 % der Hyperthyreosen Schilddrüsenantikörper im Serum nachweisbar sind, was sich wieder mit unseren eigenen Befunden deckt. Eine überdurchschnittliche Nachweisrate unter Einschluß auch der niedrigen HAR-Titer fanden ANDERSON et al. (1967) in den USA. Dort ist nach WOOLNER et al. (1959) die Struma lymphomatosa besonders häufig, sogar im Kindesalter, wie HUNG et al. (1973) für 43 histologisch gesicherte Fälle zeigen konnten, die 25 mal einen positiven HAR-Befund aufwiesen. Dagegen konnte McGILL (1971) bei der Eingeborenenbevölkerung Afrikas unter 25 Hyperthyreosen nur in 1 Fall Thyreoglobulinantikörper feststellen.

Übereinstimmung zeigen die eigenen Untersuchungen hinsichtlich des gemeinsamen Vorkommens von Thyreoglobulin- und Mikrosomenantikörpern bei der Hyperthyreose außer mit ANDERSON

et al. 1967, HORNUNG et al. 1970 sowie UTHGENANNT und MÜLLER 1968 auch mit DEPISCH et al. 1968. Einschränkend weisen ANDERSON et al. (1967) darauf hin, daß die verschiedenen Statistiken nur bedingt vergleichbar sind. Diese Autoren bestätigen unsere Befunde ebenso wie die von UTHGENANNT (1967) und HACKENBERG (1973) auch im Hinblick auf das Überwiegen der weiblichen Patienten und die Abhängigkeit des Auftretens positiver Antikörpernachweise von Lebensalter, Funktionszustand und Schilddrüsengröße. Im eigenen Untersuchungsgut äußert sich die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts in einem Sexualquotienten von ca. 10 : 1 ab dem 5. Dezennium. Diese Beobachtung stimmt überein mit den Angaben von SVEC und VEIT (1969), die verschiedenste Autoantikörper bevorzugt bei "aged women" nachwiesen, was für Schilddrüsenautoantikörper speziell bereits von GOUDIE et al. (1959) und von HACKETT et al. (1960) beschrieben und an einem großen Material von VOLPÉ et al. (1970) bestätigt wurde.

Die zum Antikörpernachweis angewandten Methoden variieren nach ANDERSON et al. (1967) sehr stark hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit und praktischen Anwendbarkeit. Entsprechende Vergleichsuntersuchungen (MÜLLER et al. 1965) haben gezeigt, daß die passive Hämagglutinationsreaktion nach BOYDEN (HAR) die empfindlichste Methode ist, deren Ausfall auch über längere Beobachtungszeiträume eine zuverlässige Titerkonstanz aufweist (UTHGENANNT et al. 1966). Entsprechend empfehlen MÜLLER et al. (1965) diesen Test für die exakte Bestimmung auch im Routinelaboratorium, und ANDERSON et al. (1965) heben die Eignung der HAR als Screening-Test besonders im Gegensatz zur hier weniger brauchbaren Komplementbindungsreaktion (KBR) hervor. Nach MÜLLER et al. (1967) steigt die Zahl positiver Resultate der letztgenannten Reaktion mit zunehmendem HAR-Titer an, wogegen das alleinige Auftreten von Antikörpern gegen die Mikrosomenfrak-

tion der Follikelepithelien nur in 1,4 % der Fälle beobachtet wurde. MÜLLER (pers. Mitteilung) leitete hieraus für die Praxis die von uns übernommene Konsequenz ab, die KBR nur in Fällen von stark positiver HAR auszuführen bzw. gezielt einzusetzen (HJORT und MOGENSEN 1962). Auch nach KRÜSKEMPER et al. (1970) ist ein positiver Ausfall der KBR nur bei hohem HAR-Titer zu erwarten. Damit liegt die Bedeutung der KBR weniger in ihrer Eignung als Suchtest für immunologische Reaktionen bei Schilddrüsenerkrankungen, sondern ist in Ergänzung einer hochpositiven HAR als weiteres Indiz einer solchen heranzuziehen, was unsere eigenen Untersuchungen ebenfalls belegen.

Verschiedene andere Nachweisverfahren für follikuläre und mikrosomale Schilddrüsenantikörper, so die Untersuchung von Schilddrüsenschnitten mit fluoreszeinmarkierten Seren, die quantitativen Präzipitationsreaktionen, der Antiglobulinkonsumptionstest, Kutanteste (HEIMPEL und MÜLLER 1963) und auch der technisch einfache aber unempfindliche Thyreoglobulin-Antikörper-Latex-Tropfentest (TA-Test) sind für klinische Untersuchungsreihen weniger geeignet (MÜLLER et al. 1965) und blieben deshalb von uns unberücksichtigt.
So ergibt sich, daß alle Angaben über das Vorkommen von zirkulierenden Autoantikörpern gegen Schilddrüsenerkrankungen wesentlich von der angewandten Nachweismethode beeinflußt werden und daß die Deutung auch von der als relevant zu betrachtenden Höhe des Antikörpertiters abhängt. Als wichtigstes humorales Merkmal einer Immunthyreoiditis gelten HAR-Titer von 1 : $\geq$ 2.500 (MÜLLER et al. 1965, KLEIN 1971). Aus diesen Arbeiten geht die Wichtigkeit von Titerbestimmungen hervor und leitet sich auch die bei der Auswertung des eigenen Materials vorgenommene Zusammenfassung von Patienten mit solchen Titern in einer besonderen Gruppe ab, die der AK-negativen Kontrollgruppe gegenübergestellt wird. Die im Ver-

gleich mit den eigenen Ergebnissen bereits besprochenen Arbeiten von ROITT und DONIACH 1960, UTHGENANNT et al. 1966 a, 1967, HORNUNG et al. 1970 berücksichtigen die Titerhöhe ebenfalls. Während unter Heranziehung auch niedriger HAR-Titer und weiterer Nachweismethoden für die klassische HASHIMOTO-Thyreoiditis Seropositivität in 80 - 100 % der Fälle vorliegt (CHARKES et al. 1960, CLINE et al. 1959, FAHEY und GOODMAN 1960, OWEN und SMART 1958, ROITT und DONIACH 1960, WHALEY und BUCHANAN 1969, DELESPESSE et al. 1972) kommen UTHGENANNT und MÜLLER (1972) für die Immunthyreoiditis und ihre Folgezustände aufgrund ihrer eigenen Untersuchungen zu einer Nachweisrate hoher Antikörpertiter (HAR = 1 : $\geq$ 2.500) in 54,3 % der Fälle.

Wenn von uns die Beziehungen zwischen der Immunthyreoiditis im engeren Sinne und andererseits der AK-positiven Hyperthyreose bzw. Hypothyreose beleuchtet werden sollen, ist es zweckmäßig, von dem allen drei Gruppen gemeinsamen hochpositiven Antikörpertiter auszugehen. In Anlehnung an ROITT und DONIACH (1960) sowie HEIMPEL und MÜLLER (1963) wurde deshalb in der vorliegenden Arbeit folgende Einteilung bzw. Definition benutzt:

Antigene:	AK-Bestimmungen:
Kolloidantigen	AK-negativ (-): HAR negativ
	AK-schwach positiv (+): HAR 1 : < 2.500
	AK-stark positiv (++): HAR 1 : $\geq$ 2.500
Mikrosomenantigen	positiv: KBR 1 : $\geq$ 1 : 5.

Im Zusammenhang mit der Frage nach der diagnostischen Bedeutung des Nachweises der bisher besprochenen zirkulierenden Autoantikörper gegen kolloidale und zelluläre Schilddrüsenbestandteile ist zunächst einzugehen auf den von ADAMS (1958, 1961) und ADAMS u. KENNEDY (1967) entdeckten long-acting thy-

roid stimulator (LATS), eine im Tierversuch schilddrüsenstimulierende, jedoch nicht mit TSH identische Substanz. Ihre Bestimmung als Immunglobulin (IgG) führte zu der Hypothese, daß LATS selbst ein Schilddrüsenantikörper ist. Hierfür werden seine physikochemischen und immunologischen Eigenschaften (SCHEMMEL und WEISBECKER 1970) angeführt, nachdem BONNYNS 1967, WEISBECKER et al. 1966, 1967 sowie ZIEMKE et al. 1966 bereits das gemeinsame Vorkommen mit anderen zirkulierenden Schilddrüsenantikörpern beschrieben hatten. Daß weitere Untersucher (DEPISCH et al. 1968, ORGIAZZI et al. 1971) diese Beziehungen nicht aufzeigen können, erklären wiederum SCHEMMEL und WEISBECKER (1970) mit unterschiedlichen Nachweisraten für LATS und Schilddrüsenantikörper bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen.

Bisher ist es nicht gelungen, das mit LATS korrespondierende thyreoidale Antigen zu isolieren, obwohl die Untersuchungen von BURKE und YUAN 1968, ELKABIR et al. 1968 sowie SCHLEUSENER 1970 einen indirekten Nachweis führen. Da weiterhin offen ist, ob es sich beim LATS um einen Antikörper mit hormonaler Aktivität und schilddrüsenstimulierender Eigenschaft handelt, wurde auch diskutiert, daß er einen Antigen-Antikörperkomplex darstellen könne (MEEK et al. 1967, WEISBECKER et al. 1967, SCHEMMEL et al. 1973).

Nach SCHLEUSENER 1970 kommt LATS außer bei Hyperthyreosen auch bei eu- und hypothyreoten Patienten vor, welche gleichzeitig auch die für die Hyperthyreose typische Störung des intrathyreoidalen Jodstoffwechsels aufweisen: Jodaufnahme und Jodumsatz sind in diesen Fällen durch T 3 ebenfalls nicht supprimierbar. Soweit diese Patienten nicht eine subtotale Strumaresektion bzw. Radiojodbehandlung hinter sich hatten, lag bei ihnen der für die Immunthyreoiditis charakteristische Nachweis zirkulierender Autoantikörper vor.

Das gemeinsame Vorkommen von LATS, den übrigen schilddrüsenspezifischen Autoantikörpern (i.e. Immunglobulinen), Jodstoffwechselstörungen und lymphozytärer Infiltration der Schilddrüse spricht für eine gemeinsame Pathogenese. McKENZIE (1969) nimmt eine gemeinsame genetische Prädisposition zu Autoaggressionskrankheiten an, welche durch Einwirkung von zum Teil noch unbekannten Faktoren zur organ-spezifischen Autoantikörperbildung führt.

Entsprechend wird die Hyperthyreose heute überwiegend als Autoaggressionskrankheit aufgefaßt (ADAMS 1967, DONIACH 1967, McKENZIE 1965, SOLOMON et al. 1970). VOLPÉ et al.1972 haben die Argumente hierfür unter Berufung auf neuere histologische Befunde von MEISSNER 1971 an der Schilddrüse und DAY 1971 am Retroorbitalgewebe, ferner auf genetische Gemeinsamkeiten (FATOURECHI et al. 1971) und klinische Beobachtungen von WALLERSTEIN und CASSELL (1971) zusammengestellt. Der Nachweis von LATS und zirkulierenden Schilddrüsenantikörpern bei der Hyperthyreose und bei der Immunthyreoiditis ist damit als Ausdruck einer gestörten immunologischen Homöostase aufzufassen. Sie "markieren" den autoimmunologischen Prozeß (DONIACH und WALKER 1969) und korrespondieren mit der Anwesenheit von lymphozytären Infiltrationen im Schilddrüsen- und Retroorbitalgewebe.

Der diagnostische Wert hochpositiver Antikörpernachweise wird von BASTENIE et al. (1972) so hoch eingeschätzt, daß die Autoren bei Vorliegen der klinischen Symptomatik die Diagnose einer HASHIMOTO-Struma unter Verzicht auf eine Biopsie allein aufgrund des Antikörpernachweises stellen. Schon mittlere Titer sind bei der Hyperthyreose nach Ansicht des gleichen Autors Ausdruck einer aufgepfropften Thyreoiditis.
Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich eine pathogenetische Verwandschaft beider Krankheitsbilder und eine

wichtige diagnostische Aussage. Die hier vorgelegten eigenen Untersuchungen unterstreichen diesen diagnostischen Wert insofern, als wir in mehr als 1/3 der Hyperthyreosen der eigenen Untersuchungsreihe zirkulierende Antikörper auffinden konnten und deren Titerhöhe bei etwa 1/4 der Hyperthyreosen (BASTENIE und ERMANS 1972) die Annahme einer immunthyreoiditischen Komponente rechtfertigt.

Noch höhere Nachweisraten wurden bei Hypothyreose und Myxödem von uns gefunden und sind zunächst als Hinweis auf die häufige autoimmunogene Entstehung dieses klinischen Syndroms aufzufassen (ANDERSON et al. 1964, BUCHANAN et al. 1961). Der Antikörpernachweis, bei Hyper- und Hypothyreose mit den histologischen Zeichen der lymphozytären Durchsetzung verbunden, weist auf die Immunthyreoiditis als pathogenetisches Bindeglied zwischen Über- und Unterfunktion hin. Der spontane Übergang einer initial als Hyperthyreose imponierenden chronischen Thyreoiditis HASHIMOTO in das irreversible Myxödem ist mehrfach beschrieben worden (BASTENIE 1972, FÖLDES et al. 1971).

Bei dem klinischen und nuklearmedizinischen Befund einer Schilddrüsenunterfunktion ist der Antikörperbefund als Nachweis der primären (thyreoidalen) Hypothyreose zu betrachten und eine sekundäre hypophysäre Ursache derselben praktisch auszuschließen (WEISBECKER et al. 1966, NERUP et al. 1969).

Ein gemeinsames autoimmunologisches Prinzip der bisher genannten Schilddrüsenerkrankungen ist durch neuere Untersuchungen von VOLPÉ (1971) und VOLPÉ et al. (1972) bestätigt worden, wobei jedoch aus der gleichen Arbeitsgruppe FARID et al. (1973) auf die entscheidende Rolle der durch spezifische Lymphozyten vermittelten zellständigen

Immunität für die Pathogenese der Hyperthyreose hinweisen. Diese Lymphozyten entstammen als sogenannte T-Lymphozyten dem Thymus (CEROTTINI et al. 1970, 1970 a), dessen Bedeutung für die Hyperthyreose auch MICHIE (1968) hervorhebt. Der Nachweis zirkulierender Antikörper durch HAR, KBR oder als LATS bleibt indessen in diagnostischer Hinsicht als "Etikett" des Autoimmunprozesses wichtig, auch wenn ihrem Nachweis eine wesentliche Rolle in der Pathogenese nicht mehr beigemessen wird (VOLPÉ et al.1972).

In der eigenen Untersuchungsreihe ergab sich für die HAR als dem verläßlichsten Nachweis für Thyreoglobulinantikörper und seiner engen Korrelation mit den besprochenen weiteren Immunphänomenen auch eine positive Beziehung zu klinischen und jodkinetischen Parametern. Die AK-positiven Patienten unterscheiden sich in ihren Mittelwerten - zum Teil signifikant - von den AK-negativen Patienten der gleichen Fallgruppe. Damit bestätigen unsere Untersuchungen frühere Ergebnisse von UTHGENANNT et al. 1966 und eine eigene erste Mitteilung (EICKENBUSCH 1969). Geht man davon aus, daß die Hyperthyreose eine Autoimmunerkrankung ist (VOLPÉ et al. 1972) und ihr Schweregrad von der Aktivität des Autoaggressionsprozesses bestimmt wird, ist eine Erklärung hierfür gegeben. Die zunächst von UTHGENANNT et al. 1966 ausgesprochene Vermutung, daß für die stärkere Ausprägung der Hyperthyreose eine höhere Hormonproduktion verantwortlich ist, muß aufgrund des Fehlens signifikanter Unterschiede der peripheren Hormonkonzentrationen bei der unbehandelten dekompensierten Hyperthyreose als unwahrscheinlich gelten:
In den hier vorgelegten Untersuchungsreihen mit Bestimmung des PB ^{127}J und Ausführung des RU T3-Tests zeigen die AK-positive und die AK-negative Fallgruppe keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

In Einzelfällen konnte jedoch festgestellt werden, daß Diskrepanzen zwischen klinischer Hyperthyreose und normalem bzw. erniedrigtem Ausfall der in vitro-Tests auftraten (EICKENBUSCH 1969). Solche Beobachtungen bei AK-positiven Hyperthyreosen ähneln den Abweichungen des Jodstoffwechsels, die NEVE et al. 1972 für die Struma lymphomatosa beschrieben hat, und finden sich auch nach BONNYNS et al. (1972) in einigen Fällen von Hyperthyreose mit gleichzeitigem Nachweis einer Immunthyreoiditis.

Für die HASHIMOTO-Struma sind verschiedene Abweichungen des Jodmetabolismus beschrieben worden: sie äußern sich als Jodfehlverwertung (HORST und SCHNEIDER 1962), als Veränderungen in der PB ^{127}J / BEJ^{127}-Relation (CAMUS 1967), sowie in einer zugunsten von T 3-veränderten peripheren TR/T 4-Relation (BELLABARBA und SEGUIN 1967, CHOPRA et al. 1973).

MORITA (1971) hat das Auftreten von atypisch jodierten Serumproteinen beschrieben. PRAEMACHANDRA und BLUMENTAL (1967) fanden bei der HASHIMOTO-Struma ein abnormes, T 4-bindendes Serumglobulin.

Für TBG und TBPA selbst konnten BANOS et al. (1973) jedoch keine positiven Antikörperbefunden korrelierbare Veränderung feststellen.
Chromatografische Analysen von BÉRAUD (1970) wiesen keine auf eine chronische Thyreoiditis zurückführbare Änderung auf.
Die bei der HASHIMOTO-Thyreoiditis festgestellten Abweichungen des Jodstoffwechsels bieten also kein einheitliches Bild. Noch schwieriger sind die Verhältnisse bei der Hyperthyreose mit positivem Antikörperbefund zu beurteilen. Eine relative T 3-Vermehrung ist bei einem großen Prozentsatz

der Hyperthyreosen festgestellt worden (INGBAR 1972), seit zuverlässige radioimmunologische Bestimmungsmethoden des freien T 4 und T 3 zur Verfügung stehen (HERMANN u. KRÜSKEMPER 1968, STERLING et al. 1970). Durch eine isoliert gesteigerte T 3-Inkretion entsteht die sogenannte T 3-Hyperthyreose (WAHNER und GORMAN 1971). Ob der periphere T 3-Spiegel bei AK-positiver Hyperthyreose gegenüber den AK-negativen Hyperthyreosen signifikant verändert ist,bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Die in vivo-Untersuchungen mit Jodisotopen zeigen bei uns in Übereinstimmung mit UTHGENANNT et al. 1966 statistisch signifikante Unterschiede der Jodkinetik zwischen AK-positiven und AK-negativen Hyperthyreosen. Bei der AK-positiven Gruppe fand sich ein beschleunigter Jod ^{131}-Umsatz, nachweisbar an einem höheren 2/48 Std. Geschwindigkeitsindex und an dem für die Hormonphase repräsentativen PB ^{131}J-Wert (EICKENBUSCH et al. 1970); dieser Befund wurde inzwischen auch von BONNYNS et al. 1972 bestätigt. Leider erlauben diese feststellbaren Unterschiede zwischen einem AK-negativen und einem AK-stark-positiven Kollektiv, da es sich um signifikante Mittelwertsdifferenzen handelt, im Einzelfalle keinen Rückschluß darauf, ob eine begleitende Immunthyreoiditis vorliegt oder nicht. Man bleibt deshalb in dieser Frage auf den zuverlässig ermittelten hohen Antikörpertiter angewiesen. Auch bei eindeutig positivem Ausfall ist die Differentialdiagnose zwischen einer floriden Immunthyreoiditis und einer Hyperthyreose mit immunthyreoiditischem Einschlag schwierig. Welchen Einfluß der letztere auf den Jodstoffwechsel und die Schilddrüsenfunktion bei einer Hyperthyreose nimmt, hängt von dem Ausmaß und der Aktivität des immunthyreoiditischen Prozesses ab. In den meisten Fällen, sofern sie unbehandelt bleiben, wird die Thyreotoxikose nach BONNYNS et al.(1972) weiter das klinische Bild beherrschen,die immunologische Komponente aber die Funktionsparameter im Sin-

ne einer weiteren Beschleunigung der Hormonphase beeinflussen.

Bei 16 von 61 Fällen mit Speicherdefekten im Schilddrüsenszintigramm (sogenannten kalten Knoten) oder mit Inhomogenitäten des Aktivitätsmusters haben wir hohe Antikörpertiter gefunden. Nach MÜLLER und UTHGENANNT (1966) sowie UTHGENANNT et al. (1970) gilt der kalte Knoten in Verbindung mit positiven Antikörperbefunden als Grundlage für die Diagnose einer fokalen Immunthyreoiditis, eine Deutung, die auch von KLEIN (1971) übernommen wurde, während SIEVERS und HOLLDORF (1971) unterscheiden zwischen einem dem tastbaren Knoten zuzuordnenden szintigrafisch kalten Bezirk mit geringer Inzidenz von Antikörpertitern und deren höherer Nachweisrate bei normaler oder vergrößerter Schilddrüse mit lediglich szintigrafisch faßbarer Inhomogenität des Speichermusters. Da grundsätzlich an Hand des Szintigramms keine Gewebsdiagnose gestellt werden kann, ist die Differentialdiagnose unsicher. Auch bei der Sarkoidose und vor allem bei der Struma maligna sind positive Antikörpernachweise beschrieben, wenn auch nur selten mit hohen Titerwerten (DORTA 1965, FRANKE und BÖRNER 1961, DABELS et al. 1970). Eine zytologische und histologische Sicherung wird deshalb im Zweifelsfall mittels Feinnadelaspirationsbiopsie (JUNGINGER et al. 1973, NILSSON 1968, FRAHM et al. 1971) notwendig sein. Die zytologischen Untersuchungen von PERSSON (1967) legen die Problematik der Beziehungen zwischen immunologischem und zytologischem Befund dar. Obwohl aufgrund der vorgenannten Arbeiten die verbesserte Punktionstechnik und die zytologische Beurteilung in erfahrener Hand wertvolle diagnostische Hilfsmittel geworden sind, behält gerade bei dort negativem Befund der serologische Nachweis hoher Antikörpertiter seinen Wert für die Diagnose. Ergibt sich kein Hinweis auf Malignom oder spezifische Entzündung, darf der

szintigrafische Befund eines kalten Knotens in Zusammenhang mit signifikant erhöhten Antikörpertitern als Hinweis auf die fokale Immunthyreoiditis gelten. Antikörperbestimmungen sollten in jedem Falle eines kalten Knotens ausgeführt werden, ehe man sich zur Annahme "regressiven Schilddrüsenveränderung" entschließt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß der positive Antikörpernachweis in diagnostischer Hinsicht im Einzelfall wertvolle Hinweise auf die zugrunde liegende Schilddrüsenerkrankung gibt, insbesondere bei der häufigen AK-positiven Hyperthyreose mit hohem Titer, der ihre immunthyreoiditische Komponente zuverlässig nachweist. Ebenso ist der Antikörpernachweis als Unterscheidungsmerkmal zwischen einer primären und einer sekundären Hypothyreose mit und ohne Struma wertvoll. Die Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern in vitro ist eine bei jedem Patienten mit Verdacht auf Schilddrüsenkrankheit leicht in Verbindung mit den übrigen in vitro-Untersuchungen erhältliche Information, die durch keine der klinischen oder durch in vivo-Tests erhältlichen Funktionsparameter (einzeln oder gemeinsam) ersetzt werden kann. Im Hinblick auf die Bedeutung immunogener Prozesse (MÜLLER 1970) für die Schilddrüsenkrankheiten halten wir die routinemäßige Bestimmung von Autoantikörpern gegen Thyreoglobulin mit der HAR - in gezielten Fällen ergänzt durch die Bestimmung mikrosomaler Antikörper - für eine wertvolle Ergänzung des Diagnostikprogramms und befürworten deshalb, immunologische Untersuchungen nicht nur im Verdachtsfalle einer Immunthyreoiditis, sondern primär ungezielt bei jeder Schilddrüsenanalyse einzusetzen.
Unsere Katamnesen über den Verlauf der Initialphase einer Therapie mit antithyreoidalen Substanzen (Thiamazol) bei AK-negativen und AK-positiven Hyperthyreosen zeigen, daß letztere schlechter und verzögert auf die Behandlung ansprechen.

Zwar kam es in allen 53 Fällen innerhalb von maximal 30 Tagen zu einer Kompensation der Hyperthyreose, doch zeigten sich während dieser Zeitspanne feinere Unterschiede in Form einer sich langsamer anbahnenden Remission der AK-positiven Gruppe trotz längerer stationärer Behandlung sowie höherer Initial- und Gesamtdosis. Entsprechend dem von KLEIN (1960) beschriebenen Verhalten des Hormonjodspiegels zeigte bei uns der RU T 3-Test bereits in der 1. Behandlungswoche einen deutlichen Rückgang, jedoch nur bei den AK-negativen Fällen.

In der Literatur sind Angaben über die Entwicklung einzelner klinischer und funktionsdiagnostischer Parameter in der Frühphase der antithyreoidalen Therapie selten, im Zusammenhang mit einem positiven Antikörperbefund ist lediglich auf Untersuchungen von GILLICH et al. (1968) sowie GILLICH und KRÜSKEMPER (1969) zu verweisen. Bei diesen Autoren hatten sich die Ausgangswerte für Hyperthyreose-Patienten mit und ohne Schilddrüsenantikörper vor Therapiebeginn nicht signifikant unterschieden, und die zur Beurteilung des Therapieffektes herangezogene Halbwertzeit des $PB^{127}J$ wies ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf. Die Autoren schlossen daraus, daß der primäre Therapieeffekt, gemessen an der Geschwindigkeit des $PB^{127}J$-Abfalls, vom Fehlen oder Vorhandensein der Schilddrüsenantikörper unabhängig ist. Daß unsere eigenen Untersuchungen demgegenüber doch ein verzögertes und verschlechtertes Ansprechen der AK-positiven Hyperthyreosen in der Frühphase der antithyreoidalen Therapie belegen, liegt am unterschiedlichen Ausgangsmaterial: GILLICH et al. (1968) benutzen einen Grenztiter der HAR (1 : 125) und stellten Hyperthyreosen mit diesem oder höherem HAR-Titer als "AK-positiv" einer "AK-negativen" Gruppe mit niedrig positivem oder fehlendem Titer gegenüber. Die eigene Untersuchung

(EICKENBUSCH et al. 1970) stellt dagegen als "AK-positiv" Hyperthyreosen mit einem HAR-Titer von 1 : $\geq$ 2.500 einer "AK-negativen" Gruppe mit fehlendem Antikörpernachweis gegenüber, schließt also die Hyperthyreosen mit schwachpositiven Antikörperbefunden aus der Beurteilung aus. Dieses Vorgehen ermöglichte die oben mitgeteilten und statistisch belegten Aussagen. Es ist auch insofern berechtigt, als von dem gewählten Grenztiter ab nach den vorausgegangenen Ausführungen für die diagnostische Bedeutung positiver Antikörper bei der Hyperthyreose der immunthyreoiditische Einschlag derselben angenommen werden darf. Später haben KRÜSKEMPER et al. (1970) nachgewiesen, daß unter der antithyreoidalen Therapie schwach positive HAR-Titer sich noch normalisieren können, während stark positive HAR-Titer sowie eine positive KBR sich unter einer solchen Behandlung, kontrolliert bis zu 12 Monaten, nicht veränderten.

Unsere Untersuchung der Ausgangswerte und des Verlaufs der "Thyreoiditis-Hyperthyreose" (KRÜSKEMPER et al. 1970) im Vergleich mit Hyperthyreosen ohne Antikörpernachweis, bietet eine Erklärung dafür an, warum Hyperthyreosen, auch gleichen klinischen Schweregrades, oft unterschiedliche Zeit benötigen, ehe sie auf eine gleichartige Therapie mit dem gewünschten Behandlungseffekt ansprechen oder warum unterschiedliche Therapiedosen hierzu benötigt werden. Unsere Befunde stellen an Hand mehrerer Parameter Indizien dafür auf, daß die an Hand hoher Thyreoglobulinantikörpertiter faßbare immunogene Komponente des Hyperthyreose-Syndroms einen modifizierenden Einfluß auf die Frühphase der Therapie mit antithyreoidalen Substanzen nimmt.

Zur Beurteilung des Langzeiteffektes der Therapie gingen GILLICH et al. (1968) so vor, daß sie die antithyreoidale Therapie 1 Jahr lang fortsetzten und dann nach einer Medika-

mentenkarenz von 8 Wochen nachuntersuchten. Hierbei fanden sie für Hyperthyreosen mit höherem Antikörpertiter eine deutlich häufigere Rezidivneigung. Diese Beobachtung wird durch eigene Befunde während der Dauertherapie bestätigt (EICKENBUSCH et al. 1970 a), welche auch bei nicht unterbrochener Zufuhr von antithyreoidalen Substanzen nur in 15 % der Hyperthyreosen mit positivem Antikörperbefund ohne Komplikationen eine vollständige Remission der dekompensierten diffusen Hyperthyreose ergaben. Die ausgesprochene Rezidivneigung der AK-positiven Hyperthyreose äußert sich also auch während einer sorgfältig überwachten Nachbehandlung. Der positive Antikörperbefund ist damit ein prognostisch ungünstiges Merkmal, welches die Erfolgsaussichten einer Therapie mit antithyreoidalen Substanzen erheblich belastet. Zur Erkennung einer solchen Rezidivgefährdung genügt der hochpositive Antikörperbefund; ein Auslaßversuch ist hierzu nicht erforderlich, ein Absetzen der Therapie muß mit einer intensiveren Überwachung des Patienten verbunden werden. Niedrige Antikörpertiter bedürfen der Kontrolle.

Der von ALEXANDER et al. (1967, 1969, 1970) inaugurierte Jod ^{132}- T 3-Suppressionstest, bei dem eine über 8 % betragende Jodraffung durch die unter antithyreoidaler Medikation stehende Schilddrüse 20 Minuten post injectionem als Zeichen der Rezidivneigung erfaßt wird, ist bei pathologischem Ausfall nach HACKENBERG (1972, 1973) mit hochtitrigen Antikörpernachweisen eng korreliert. Die Untersuchungen von HACKENBERG stellen für diese Fälle die prognostische Bedeutung des negativen Suppressionstestes heraus. Uns liefern sie indirekt eine Bestätigung der eigenen Befunde, die beweisen, daß dem hochtitrigen Antikörpernachweis als solchem bereits eine wichtige prognostische Bedeutung beizumessen ist. Wir konnten belegen, daß sich in unserem Material 15 %

aller Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen auf die Dauer nicht als kompensierbar erwiesen und daß alle diese Fälle zu Lasten der AK-positiven Gruppe gingen. Unser Untersuchungsergebnis bietet - zumindest für einen Teil der therapieresistenten Fälle - eine Erklärungsmöglichkeit, es ist von besonderem Interesse im Hinblick auf die hohe Versagerquote der antithyreoidalen Therapie. Diese beträgt zwischen 15 und 50 % (SCHWARZ und WALTER 1970, HORSTER et al. 1965). Unsere Untersuchungen begründen die Auffassung, daß der durch hohe Antikörpertiter markierte immunthyreoiditische Prozeß, welcher eine Hyperthyreose begleitet (BONNYNS et al 1972) oder ihr nach neueren Erkenntnissen (VOLPE et al.1972) zugrunde liegt, den Krankheitsverlauf unter der antithyreoidalen Therapie negativ beeinflußt.

Der prognostische Wert der Antikörperbestimmung beschränkt sich jedoch nicht auf die Hyperthyreose, sondern ist auch von Bedeutung für die Patienten mit blander Struma und latenten Unterfunktionszuständen. So hat LAMBERG (1971, 1972) ausgeführt, daß in Finnland AK-positive Patienten einen fast doppelt so hohen TSH-Spiegel hatten wie eine nach Alter und Geschlecht gleichartig zusammengesetzte Kontrollgruppe. Dabei waren die höchsten TSH-Werte mit dem Vorkommen der höchsten Antikörpertiter korreliert. LAMBERG sieht in seinen Befunden die bisher hypothetische Existenz der sogenannten asymptomatischen Immunthyreoiditis bei klinisch euthyreoten Personen bestätigt und konnte bei 6 von 10 derartigen Patienten noch einen überdurchschnittlichen TSH-Anstieg nach Gabe von TRH beobachten. Bei solchen Patienten muß die Gefahr des Übergangs in ein Myxödem in Rechnung gestellt werden. Wenn LAMBERG (1972) also dem TRH-Test einen Platz in der Präventivmedizin zuweist, können einen solchen nach unserer Auffassung auch die Antikörperbestimmungen für sich beanspruchen. Dies ganz besonders, weil die präklini-

sche Unterfunktion gleichzeitig ein Risikofaktor für Gefäßleiden, speziell für die Koronarsklerose darstellt, wie BASTENIE et al. 1971 mit Hilfe von korrelationsstatischen Untersuchungen gezeigt haben.

Nachdem bisher dargelegt werden konnte, daß die immunthyreoiditische Komponente von Schilddrüsenerkrankungen auf deren Symptomatik, Verlauf und Prognose besonders bei der Hyperthyreose Einfluß nimmt, ist auf die Frage nach dem geeigneten Therapieverfahren bei den antikörperpositiven Hyperthyreosen noch einzugehen:
Nach BUCHANAN et al. 1962, DONIACH und ROITT 1969 sowie IRVINE et al. 1962 wird von einer operativen Behandlung wegen der Gefahr der Entwicklung einer bleibenden Hypothyreose abgeraten, ebenso wie HEDLEY et al. 1972 darauf hinweist, daß das Ausmaß der lymphozytären Infiltrationen die Operationsprognose belastet. Nach EINHORN et al. (1965) und UTHGENANNT (1966) sowie CLINE et al. (1959) ist nach der Radiojodtherapie ebenfalls eine höhere Hypothyreoserate zu erwarten. UTHGENANNT et al. (1966) schlugen deshalb eine Radiojodbehandlung in sehr niedriger Dosis und in Kombination mit Prednison vor; für eine kleinere therapeutische Radiojoddosis sprechen sich auch BONNYNS et al. (1972) in Anlehnung an IRVINE et al. (1962) aus. Bereits eingangs erwähnte Befunde von HORSTER et al. (1972) bestätigen den Rückgang der Hypothyreoserate nach Einführung einer fraktionierten Radiojodtherapie, so daß die Einwände gegen letztere zunehmend an Gewicht verlieren.

Unsere eigenen Untersuchungen können nicht dazu beitragen, generell die Anwendung von antithyreoidalen Substanzen zu bevorzugen, da diese konservative Therapie im Gegensatz zu den definitiven Behandlungsverfahren mittels chirurgischer oder Radiojod-Resektion zwar weniger mit der Gefahr

des irreversiblen Myxödems verbunden ist, dafür aber mit einer erheblichen Komplikationsrate durch Rezidive und endgültige Versager belastet ist.

Als Schlußfolgerung ergibt sich, daß der Nachweis von Schilddrüsenantikörpern bei der Hyperthyreose keine Änderung der Indikationen für die 3 bekannten Therapieverfahren - antithyreoidale Substanzen - Operation - Radiojodtherapie - mit sich bringt. Während relative Kontraindikationen für die beiden letztgenannten Verfahren bereits früher aufgestellt und besondere Vorsichtsmaßnahmen gefordert wurden, gilt dies aufgrund unserer jetzt vorgelegten Untersuchungen ebenfalls für die Früh- und Spätphase der Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen. Ihre Hauptindikation bleibt ohne Rücksicht auf den Antikörperbefund, die diffuse dekompensierte Hyperthyreose ohne oder mit kleiner Struma, insbesondere vor Vollendung des 40. Lebensjahres. Gelingt auf diesem Wege die Kompensation nicht, womit bei positivem Antikörperbefund eher zu rechnen ist als bei negativem, muß definitive Heilung durch Operation oder Radiojodtherapie angestrebt werden. Wegen der dann gegebenen Belastung mit dem Hypothyreoserisiko muß der Nachbehandlung besondere Sorgfalt gewidmet werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Bestimmung von Antikörpern hat bei Schilddrüsenkrankheiten noch keinen festen Platz gefunden, obwohl verschiedene Formen der Über- und Unterfunktion bzw. Struma als Autoaggressionskrankheiten gelten. Die vorliegende Arbeit will einen klinischen Beitrag zu der Frage leisten, welche Bedeutung zirkulierenden Schilddrüsenantikörpern für die Diagnose, Therapie und Prognose - insbesondere der diffusen Hyperthyreosen - zukommt.

Bei 664 Patienten wurde eine allgemeine klinische und eine spezielle Schilddrüsenuntersuchung mit Radiojodtest einschließlich Szintigrafie, in vitro-Test und Antikörperbestimmungen durchgeführt. 529 dieser Patienten hatten eine Schilddrüsenkrankheit. Bei 19,5 % von ihnen war die passive Hämagglutinationsreaktion (HAR) positiv, bei 11,5 % mit einem hohen AK-Titer von 1 : 2.500 oder mehr. Die Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten erfolgte gemäß der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie von 1971. Bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Nachweisrate für Thyreoglobulinantikörper mit der HAR und für Antikörper gegen mikrosomale Schilddrüsenantigene mit der KBR fand sich bei den blanden Strumen eine AK-Frequenz von knapp 7 %, bei primärer Hypothyreose von 47,8 % und bei den diffusen Hyperthyreosen von 23,2 %.

Die geschilderten Beziehungen der AK-positiven Schilddrüsenerkrankungen zu weiteren humoralen (LATS) und histologischen (lymphozellulären) Autoimmunphänomenen begründen die Auffassung, daß zirkulierende Antikörper als Indikatoren eines autoimmunologischen Krankheitsprozesses aufgefaßt werden müssen. Dieser verläuft als diffuse oder fokale Immunthyreoiditis asymptomatisch oder wird durch die das klinische Bild beherrschende Funktionsstörung bzw. Struma

überdeckt. Die übliche Funktions- und Lokalisationsdiagnostik der Schilddrüse in vivo und in vitro erlaubt im einzelnen Krankheitsfall keinen direkten oder indirekten Schluß auf das Vorliegen der Immunthyreoiditis. Die passive Hämagglutinationsreaktion (HAR) ist wegen ihrer hohen Empfindlichkeit als Screening-Test geeignet. Sie stellt eine eigenständige diagnostische Information dar, die durch den zusätzlichen Nachweis mikrosomaler Antikörper (KBR) ergänzt werden kann.

Bei 21 Hyperthyreosen mit hochpositivem AK-Titer (HAR 1 : $\geq$ 2.500) war das klinische Bild schwerer als bei Hyperthyreosen ohne AK-Befund (n = 32): es zeigten sich Unterschiede in der Blutdruckamplitude und der Pulsfrequenz, außerdem war bei der AK-positiven Hyperthyreose die Strumafrequenz höher.

Im Radiojodtest war der intrathyreoidale Jodumsatz bei AK-positiven Hyperthyreosen schneller als bei der AK-negativen Vergleichsgruppe: Geschwindigkeitsindex 131,0 : 105,6 % bzw. $PB^{131}J$ 1,02 : 0,62 %/1. Im Szintigramm fand sich eine inhomogene Aktivitätsbelegung bei 16 diffusen Hyperthyreosen mit hochpositivem AK-Befund.

Bei diesen diffusen Hyperthyreosen wurden katamnestisch in Abhängigkeit vom AK-Befund die klinischen und labortechnischen Parameter bei der Erstuntersuchung, während der stationären Betreuung bis zu 30 Tagen und der ambulanten Beobachtung bis zu 18 Monaten verfolgt. So war es möglich, den Krankheitsverlauf, den therapeutischen Erfolg und die Prognose zu beurteilen.

Wir behandelten die Hyperthyreose zunächst konservativ mit antithyreoidalen Medikamenten, vorwiegend Thiamazol. Dabei

war auffällig, daß die AK-positiven Hyperthyreosen höhere Initial- und Dauerdosierungen erforderten und dennoch langsamer remissionierten als die AK-negativen Hyperthyreosen. Nach Beendigung der stationären Behandlung zeigten die AK-negativen Hyperthyreosen einen überwiegend komplikationslosen Heilungsverlauf mit einer Rezidivquote von nur 15 %, endgültige Therapieversager wurden nicht beobachtet. Bei den AK-positiven Hyperthyreosen zeigten dagegen 85 % eine ausgesprochene Neigung zu Komplikationen und Rezidiven. Bei 7 von 21 Fällen versagte die Therapie völlig, so daß eine erneute stationäre Behandlung und bei 6 von ihnen eine operative oder Radiojodtherapie indiziert waren.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals durch eine langfristige Beobachtung aufgezeigt werden, daß AK-positive Hyperthyreosen unter Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen besonders komplikations- und rezidivgefährdet sind und mit einer endgültigen Versagerquote in einem Drittel der Fälle zur ungenügenden Sicherheit dieser Therapieform wesentlich beitragen.

Damit erweist sich die Ausführung von AK-Bestimmungen bei allen Hyperthyreosen als absolut indiziert. Der AK-Nachweis als Indikator eines autoimmunologischen Krankheitsprozesses bietet eine prognostisch entscheidende Information.

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) ADAMS, D.D.: The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. J. clin. Endocr. 18, 699 (1958).

2) ADAMS, D.D.: Bioassay of longacting thyroid stimulator (LATS); the dose response relationship. J. clin. Endocrin. 21, 799 (1961).

3) ADAMS, D.D., KENNEDY, T.H.: Occurence in thyrotoxiosis of a gamma globulin with protects LATS from neutralization by an extract of thyroid gland. J. clin. Endocr. 27, 173 (1967).

4) ALEXANDER, W.D., McG.HARDEN, R., McLARTY, D., SHIMMINS, J., McGILL, P.: Development of thyroidal suppression by triiodothyronine during 6 months' treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs. J. clin. Endocr. 27, 1682 (1967).

5) ALEXANDER, W.D., McG.HARDEN, R., Mc.LARTY, D., SHIMMINS, J.: Thyroidal suppressibility after stopping long-term treatment of thyrotoxicosis with anti-thyroid drugs. Metabolism 18, 58 (1969).

6) ALEXANDER, W.D., Mc.LARTY, D.G., ROBERTSON, J., SHIMMINS, J., BROWNLIE, B.E.W., McG.HARDEN, R., PATEL, A.R.: Voraussage von langfristigen Behandlungsergebnissen mit Thyreostatika bei Thyreotoxikose. J. of Clinic. Endocrinology and Metabolism 4, 540 (1970). (Nachdruck)

7) ANDERSON, J.R., GOUDIE, R.B., GRAY, K.: Complement-fixing autoantibody to thyroglobulin in Hashimoto's disease. Lancet I, 64 (1959).

8) ANDERSON, J.R., BUCHANAN, W.W., GOUDIE, R.B., GRAY, K.G.: Diagnostic tests for thyroid antibodies: A comparison of the precipitin and latex-fixation tests. J. clin. Path. 15, 462 (1962).

9) ANDERSON, J.W. McCONAHEY, W.M., ALARCÓN-SEGOVIA, D., EMSLANDER, R.F., WAKIM, K.G.: Diagnostic value of thyroid antibodies. J. clin. Endocr. 27, 937 (1967).

10) BALFOUR, B.M., DONIACH, D., ROITT, I.M., COUCHMAN, K.G.: Fluorescent antibody studies in human thyroiditis. Autoantibodies to an antigen of thyroid colloid distinct from thyroglobulin. Brit. J. exp. Path. 42, 307 (1961).

11) BÁNOS, Cs., TAKÓ, J., GYÖRGYI, S.; JUHÁSZ, J., SZTRAKA, I., KAPUS, J.: Thyroid antibodies and protein-binding of thyroxine in patients with and without thyrotoxicosis. Endocrinologie 61, 32 (1973).

12) BANSI, H.W., LEPPIN, W., LODENKÄMPER, H.: Die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse. Dtsch.med.Wschr. 85, 693 (1960).

13) BASTENIE, P.A., ERMANS, A.M.: Thyroiditis and Thyroid function. Pergamon Press, Oxford 1972.

14) BELLABARBA, D., SEGUIN, P.: Serum triiodothyronine (T_3) concentration in various thyroid diseases. The 6th international Thyroid Conference, Wien Nr. 38 (1970).

15) BELYAVIN, G., TROTTER, W.R.: Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera. Evidence for an antigen other than thyroglobulin. Lancet I, 648 (1959).

16) BELYAVIN, G.: Influenza complement-fixation. A simple quantitative micro-method. J. Hyg. (London) 51, 492 (1953).

17) BÉRAUD, Th.: Répartition de l'iode organique plasmatique en physiopathologie thyroidienne. Schweiz.Med.Wschr. 90, 1341 (1960).

18) BLEHA, O., ENGELBERTH, O., JEZKOVA, Z., SRAMKOVA, J.: Antibodies in various clinical conditions of the thyroid. Review of czechoslovak Medicine XI, 4 (1965).

19) BONNYNS, M., BASTENIE, P.A.: Serum thyrotropin in myxoedema and in asymptomatic atrophic thyroditis. J. clin. Endocr. 27, 849 (1967).

20) BONNYNS, M., VANHAELST, L., DELESPESSE, G., BASTENIE, P.A., Lymphocytic Thyroditis and Thyrotoxicosis. Thyroiditis and Thyroid Function. Hrsg. Bastenie, P.A. u. Ermans, A.M. Pergamon Press, Oxford 1972.

21) BOYDEN, S.V.: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent-hemagglutination by antiprotein sera. J. exp. Med. 93, 107 (1951).

22) BRAVERMAN, L.E., INGBAR, S.H., VAGENAKIS, A.G., ADAMS, L., MALOOF, F.: Enhanced Susceptibility to Jodide Myxedema in Patients with Hashimoto's Disease. J. Clin. Endocr. 32, 515 (1971).

23) BREINL, F., HAUROWITZ, F.: Chemische Untersuchung des Präzipitates aus Hämoglobin und Anti-Hämoglobin-Serum und Bemerkungen über die Natur der Antikörper. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 192, (1930)

24) BUCHANAN, W.W., KOUTRAS, D.A., ALEXANDER, W.D., CROOKS, J., RICHMOND, M.H., McDONALD, E.M., WAYNE, E.J.: Iodine Metabolism in Hashimoto's thyroiditis. J. clin. Endocr. 21, 806 (1961).

25) BUCHANAN, W.W., ALEXANDER, W.D., CROOKS, J., KOUTRAS, D.A., WAYNE, E.J., ANDERSON, J.R., GOUDIE, R.B.: Association of thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. Brit. med. J. I, 843 (1961).

26) BUCHANAN, W.W., KOUTRAS, D.A., CROOKS, J., ALEXANDER, W.D., BRASS, W., ANDERSON, J.R., GOUDIE, R.B., GRAY, K.G.: The clinical significance of the complement-fixation test in thyrotoxicosis. J. Endocrin. 24, 115 (1962).

27) BUCHANAN, W.W., McHARDEN, G., KOUTRAS, D.A., Abnormalities of iodine metabolism in euthyroid, nongoitrous women with complement-fixing antimicrosomal thyroid auto-antibodies. J. clin. Endocrin. 25, 301 (1965).

28) BURKE, G., YUAN, L.: Immunofluorescent studies of LATS. Clin. Res. 16. 439 (1968).

29) BURNET, F.M.: The clonal selection theory of aquired immunity. Cambridge University Press, Cambridge 1959.

30) BURNET, F.M.: Antikörper und Immunität. Med. Prisma 1, 5 (1965).

31) BURNET, F.M.: Körpereigene und körperfremde Substanzen bei Immunprozessen. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973.

32) CAMUS, M., ERMANS, A.M., BASTENIE, P.A.: Alterations of Iodine Metabolism in Asymptomatic Thyroiditis. Metabolism 17, 1064 (1968).

33) CAVALLI-SFORZA, L.: Grundbegriffe der Biometrie, insbesondere der statistischen Methoden bei der Wertbemessung biologisch wirksamer Substanzen. Fischer-Verlag, Stuttgart, 1964.

34) CEROTTINI, J.C., NORDIN, A.A., BRUNNER, K.T.: In vitro cytotoxic activity of thymus cells sensitized to alloantigens. Nature (Lond.) 227, 72 (1970).

35) CEROTTINI, J.C., NORDIN, A.A., BRUNNER, K.T.: Specific in vitro cytotoxicity of thymus-derived lymphocytes sensitized to alloantigens. Nature (Lond.) 228, 1308 (1970).

36) CHARKES, N.D., SHOCKETT, S., WISWELL, J.G.: Tanned red cell test and serum gammaglobuline levels in thyroid disease. Clin. Res. 8, 374 (1960).

37) CHESKY, V.E., DREESE, W.C., HELLWIG, C.A.: Chronic thyroiditis: supravital studies of surgical goiter specimens. Surg. Gynec. Obstet. 93, 575 (1951).

38) CHOPRA, J.J. DUSSAULT, J.H., FISHER, D.A.: The sources of circulating triiodothyronine (T_3) in man. Clin. Res. 19, 560 (1971).

39) CLINE, M.J., SELENKOW, H.A., BROOKE, M.S.: Autoimmunity in thyroid disease. New Engl. J. Med. 260, 117 (1959).

40) DABELS, J., SIEVERS, P., PIETSCH, P., HOLLDORF, M., SCHWARTZ, K.-D.: Diagnostische Probleme bei Jodspeicherdefekten der Schilddrüse. Z. ges. inn. Med. 25, 347 (1970).

41) DANIEL, P.M. PRATT, O.E., ROITT, I.M., TORRIGIANI, G.: The release of thyroglobulin from the thyroid gland in thyroid lymphatics. Immunology 12, 489 (1967).

42) DAY, R.: Clinical and pathological manifestations of eye changes, The Thyroid: A fundamental and clinical text. Edited by S.C. Werner, S.H. Ingbar. 3rd Edition New York, Harper and Row, Publishers 1971, p. 539.

43) DELESPESSE, G., BASTENIE, P.A., VANHAELST, L., NÈVE, P.: Thyroid Autoimmunity. Thyroiditis and Thyroid Function by Bastenie, P.A. and Ermans, A.M. Pergamon Press, Oxford, 1972.

44) DEPISCH, D., HÖFER, R., SCHATZ, H.: Long-acting Thyroid Stimulator (LATS) und konventionelle Schilddrüsenantikörper. Vergleichende Untersuchungen. Wien. Z. Inn. Med. 49, 418 (1968).

45) DOERING, P.: Die radiologische Darstellung der gesunden und kranken Schilddrüse nach Gabe von Radiojod. Verh. dtsch.Ges.inn.Med. 66, 90 (1960).

46) DONIACH, D., ROITT, J.M.: Autoimmune thyroid disease, in Textbook of Immunpathology. (P.A. Miescher and H.J. Müller-Eberhard, eds.), Grune & Stratton, New York and London, p. 516 (1969).

47) DONIACH, D., WALKER, J.G.: A unified concept of autoimmune hepatitis. Lancet I, 813 (1969).

48) DORTA, T.: L'utilité de la scintigraphie pour le diagnostic des maladies thyroidiennes et quelques considérations sur le métabolisme de l'iode du goitre nodulaire. Schweiz.med.Wschr. 90, 1344 (1960).

49) EHRLICH, P.: Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Jena, 1897.

50) EHRLICH, P.: On immunity with special reference to cell life. Proc. roy. Soc. London 66, 424 (1900).

51) EICKENBUSCH, W., UTHGENANNT, H.: Die Stellung des T 3-Testes in der Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. Verh. Nordw.Dtsch.Ges.inn.Med. 67. 36 (1966).

52) EICKENBUSCH, W.: Die Antikörperbestimmung als Hilfsmethode in der nuklear-medizinischen Schilddrüsendiagnostik. Rad. biol. ther. 10, 819 (1969).

53) EICKENBUSCH, W., HAUPT, W., WEISBECKER, L.: Verlaufskontrollen unter der medikamentös-antithyreoidalen Therapie der Hyperthyreose unter Berücksichtigung hochtitriger Antikörperbefunde. Verh. dtsch.Ges.inn.Med. 76, 448 (1970).

54) EICKENBUSCH, W., HAUPT, E., WEISBECKER, L.: Die Frühphase der medikamentös-antithyreoidalen Therapie bei der Hyperthyreose mit und ohne zirkulierende Schilddrüsenautoantikörper. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 76, 1187 (1970).

55) EINHORN, J., FAGRAEUS, A., JONSSON, J.: Thyroid antibodies after ^{131}J Treatment for hyperthyroidism. J. clin. Endocrin. Met. 25, 1218 (1965).

56) EL KABIR, R.J., BENHAMON-GLYNN, N., DONIACH, D., ROITT, J.M.: Absorption of thyroid-stimulating globulin from thyrotoxic sera by organ homogenates. Nature 210, 319 (1966).

57) EL KABIR, D.J., BRADBURY, S., ROITT, J.M., DONIACH, D.: The localization of ferritin-labelled thyroid stimulating globulin (LATS) in the follicular cell of the thyroid of the mouse in: Proceedings of 3rd International Congress of Endocrinology, Mexico City, Excerpta Medica Foundation, Int. Congress. Series, 157, Abstract Nr. 226 (1968).

58) EMRICH, D., SOMMER, J.: Untersuchungen zu einer neuen Form des ^{131}J-Zweiphasentests. Dtsch.med.Wschr. 93, 1586 (1968).

59) ESPMARK, J.A., FAGRAEUS, A.: Identification of the species of origin of cells by mixed hemadsorption: A mixed antiglobulin reaction applied to monolayer cell cultures. J. Immunol. 94, 530 (1965).

60) FAGRAEUS, A., ESPMARK, J.A., JONSSON, J.: Mixed haemadsorption: A mixed antiglobulin reaction applied to antigens on a glass surface. Preparation and evaluation of indicator red cells; survey of present applications. Immunology 9, 161 (1965).

61) FAHEY, J.L., GOODMAN, H.C.: Characterization of anti-thyroglobulin factors in human serum. J. clin. Invest. 39, 1259 (1960).

62) FARID, N.R., MUNRO, R.E., ROW, V.V., VOLPÉ, R.: Peripheral Thymus-Dependent (T) Lymphocytes in Grave's Disease and Hashimoto's Thyroiditis. The New England Journal of Medicine 1313 (1973).

63) FATOURECHI, V., McCONAHEY, W.M., WOOLNER, L.B.: Hyperthyroidism Associated with Histologic Hashimoto's Thyroiditis. Mayo Clin. Proc. 46, 682 (1971).

64) FELLINGER, K., HOEFER, R., ROTHENBUCHER, G., SCHATZ, H., SCHOBER, B.: Chromosomal investigations in Hashimoto's disease. In: C. Cassano and M. Andreoli: Current Topics in Thyroid Research, Academic Press - New York and London 1965, S. 767.

65) FÖLDES, J., TAKO, J., BÁNOS, Cs. GESZTESI, E., JUHÁSZ, J.: Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Basedowschen Krankheit und der Hashimoto-Thyreoiditis. Endokrinologie 57, 329 (1971).

66) FORBES, I.J., ROITT, I.M., DONIACH, D.: The Thyroid Cytotoxic Autoantibody. J. clin. Invest. Vol. 41, No.5 (1962).

67) FRAHM, H., SMEJKAL, V., SCHUMACHER, P.: Grundlagen der Schilddrüsenzytologie. Med. Welt 22, 746 (1971).

68) FRANKE, H., BÖRNER, W.: Über die Bedeutung der Scintigraphie für die Diagnostik von Schilddrüsenkrankheiten, insbesondere von Schilddrüsen- und schilddrüsennahen Tumoren. Sonderdruck aus Med.Klin. 15, 685 (1961).

69) FREYSCHMIDT, P., RAMDOHR, B.: Therapie der Thyreoiditis. Dtsch.med.Wschr. 88, 350 (1968).

70) FUCHSIG, P., KUMMER, F. jr.: Über Spätergebnisse der Resection gutartiger Strumen. Wien.klin.Wschr. 73, 451 (1961).

71) FULTHORPE, A.J., ROITT, I.M., DONIACH, D., COUCHMAN, K.: A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto-antibodies and its clinical applications. J. clin. Path. 14, 654 (1961).

72) GAUWERKY, F., PETERSEN, F.: Über die normale Jodavidität der Schilddrüse. Nucl.-Med. Suppl. 2, 99 (1965).

73) GILLICH, K.H., KRÜSKEMPER, H.L., BEISENHERZ, W., HUNDESHAGEN, H.: Die Bedeutung der Bestimmung von Schilddrüsenautoantikörpertitern für die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 74, 520 (1968).

74) GILLICH, K.H., KRÜSKEMPER, H.L.: Klinische Untersuchungen zur Wirkungsgeschwindigkeit verschiedener Thyreostatika. Dtsch. med. Wschr. 94, 314 (1969).

75) GOCHMAN, N.: Eine vollautomatische Bestimmungsmethode des proteingebundenen Jods im Serum. Automation in der Anal.Chem., Technikon GmbH, Frankfurt 1964, Sonderdruck 319.

76) GOUDIE, R.B., ANDERSON, J.R., GRAY, K.G.: Complement fixing antithyroid Antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions. J. Path. Bact. 77, 389 (1959).

77) GRABENER, E.: Über die Ätiologie, Symptomatologie sowie die konservativen und operativen Behandlungsergebnisse bei 334 Hyperthyreotikern. Internist 1, 384 (1960).

78) GÜNTHER, O.: Immunität, Allergie und Immunbiologie. Dtsch. Ärzteblatt 32, 1902 (1966).

79) HACKENBERG, K., SCHNEIDER, K.R., REINWEIN, D.: Über die Supprimierbarkeit der Schilddrüse während der medikamentösen Hyperthyreosebehandlung. Dtsch.med.Wschr. 97, 1264 (1972).

80) HACKENBERG, K.: Prognostische Bedeutung des Suppressionstests bei der konservativen Behandlung der Hyperthyreose. Habilitationsschrift Essen 1973.

81) HACKETT, E., BEECH, M.D., FORBES, I.J.: Thyroglobulin antibodies in patients without clinical disease of the thyroid gland. Lancet II, 402 (1960 b).

82) HAMOLSKY, M.W., GOLODETZ, A., FREEDBERG, A. St.: The plasma protein thyroid hormone complex in man. III. Further studies on the use of the in vitro red blood cell uptake of J^{131}-l-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function. J. clin. Endocr. 19, 103 (1959).

83) HARTL, W.: Die Immunthyreoiditis als klinische Sonderform der unspezifischen, nicht eitrigen Schilddrüsenentzündung. Med. Welt 22, 1206 (1966).

84) HASHIMOTO, H.: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Langenbecks Arch.klin.Chir. 97, 219 (1912).

85) HAZARD, J.B.: Thyroiditis, a review, Part 2. Amer.J.clin.Path. 25, 399 (1955).

86) HEDLEY, A.J., MICHIE, W., DUNCAN, T., HEMS, G., CROOKS, J.: The Effect of Remnant Size on the Outcome of Subtotal Thyroidectomy for Thyrotoxicosis. Brit. J. Surg. 59, 559 (1972).

87) HEILMEYER, L., MÜLLER, W.: Die autoimmunkörperbedingte Thyreoiditis. Dtsch.med.Wschr. 85, 701 (1960).

88) HEIMPEL, H., MÜLLER, W.: Die Immun-Thyreoiditis. Ergebn.inn.Med. u. Kinderheilk. 19, 380 (1963).

88a) HERRMANN, J., KRÜSKEMPER, H.L.: Bestimmung des freien Thyroxins im Serum mit ^{125}J-markiertem Thyroxin. Klin.Wschr. 46, 1285 (1968).

89) HEKTOEN, L., FOX, H., SCHULHOFF, K.: Specificness in the precipitin reaction of thyroglobulin. J. infect. Dis. 40, 641 (1927).

90) HJORT, T., MOGENSEN, E.F.: Thyroid autoantibodies. Acta med. scand. 171, 289 (1962).

91) HORNUNG, G., KANZLER, G., KUWERT, E., RAUSCH-STROOMANN, J.-G., REICHEL, K., STRÖTGES, W.: Antikörper gegen Thyreoglobulin und Mikrosomenfraktion bei Schilddrüsenerkrankungen. Dtsch.med.Wschr. 95, 568 (1970).

92) HORST, W.: Radiojod in der Diagnostik von Schilddrüsen- und Hypophysenerkrankungen. Therap.Ber. 28, 217 (1956).

93) HORST, W., SCHNEIDER, C.: Angeborene Anomalien des Jodstoffwechsels. Gastroenterologia 97, 24 (1962).

94) HORSTER, F.A., KLEIN, E., OBERDISSE, K., REINWEIN, D.: Ergebnisse der Behandlung von Hyperthyreosen mit antithyroidalen Substanzen. Dtsch.med.Wschr. 9, 377 (1965).

95) HORSTER, F.A., BERGER, H., HACKENBERG, K., KLEIN, E., REINWEIN, D., SCHAPS, D., WILDMEISTER, W.: Schilddrüsenfunktion, Struma und endokrine Augensymptome bei 316 Patienten 7 - 16 Jahre nach Abschluß einer fraktionierten Radiojodtherapie wegen Hyperthyreose. 10. Int. Jahrestagg. Ges. Nuclear-Med. Freiburg 78, 124 (1972).

96) HUMPHREY, J.A., WHITE, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1971.

97) HUNG, W., CHANDRA, R., AUGUST, G.P., ALTMAN, P.R.: Clinical, laboratory and histologic observations in euthyroid children and adolescents with goiters. J. Pediat. 1, 10 (1973).

98) INGBAR, S.H., FREINKEL, N.: A defect of thyroidal storage in subacute (giant-cell) thyroiditis. J. clin. Endocrin. 15, 837 (1955).

99) INGBAR, S.H.: Autoregulation of the thyroid: response to iodide excess and depletion. Mayo Clin. Proc. 47, 814 (1972).

99a) IRVINE, W.J., STEWART, A.G.: Thyrotoxicosis. Edinburgh 1967.

100) IRVINE, W.J.: An investigation of the pathogenesis of Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre) by thyroid tissue culture. Advance in Thyroid Research. Transactions of the fourth internat. Goitre Conference. Pergamon Press London 1961, S. 154.

101) IRVINE, W.J., McGREGOR, A.G., STUART, A.E.: The Prognostic Significance of Thyroid Antibodies in the Management of Thyrotoxicosis. Lancet II, 843 (1962).

102) IVY, H.K.: Permanent Myxedema: An unusual complication of granulomatous thyroiditis. J. clin. Endocrin. 21, 1384 (1961).

103) JERNE, N.K.: The natural selection theory of antibody formation. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 41, 849 (1955).

104) JUNGINGER, Th., FINSTERER, H., PICHLMAIER, H.: Die Punktionsdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. Münch.med.Wschr. 115, 306 (1973).

105) KLEIN, E.: Die medikamentöse Behandlung der Hyperthyreosen. Internist 1, 364 (1960).

106) KLEIN, E.: In: Oberdisse K., Klein, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Thieme-Verlag, Stuttgart 1967.

107) KLEIN, E.: Die Schilddrüse. Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

108) KLEIN, E.: Die entzündlichen Erkrankungen der Schilddrüse. Therapiewoche 45, 3485 (1971).

109) KLEIN, E., KRÜSKEMPER, H.L., REINWEIN, D., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C.: Einteilung der Schilddrüsenkrankheiten. 77. Kongr. Dtsch.Ges.inn.Med., Wiesbaden 643 (1971).

110) KRACHT, J.: Thyreotropes Hormon und experimentelle Thyreoiditis. Jahresber. 1954/55 des Tuberkulose-Forschungsinstituts Borstel. S. 155

111) KRÜSKEMPER, H.L., BEISENHERZ, W., GILLICH, K.H.: Schilddrüsenautoantikörper bei Hyperthyreose. Schweiz.med.Wschr. 100, 376 (1970).

112) LAMBERG, B.A.: Autoimmunthyreoidit Jodomsättning, thyreoideaproteiner och blodttyreotropin. Nordisk Medicin 50, 1205 (1971).

113) LAMBERG, B.A.: Significance of hormone determinations in the blood in the diagnosis of thyroid function. 10. Jahrestagg. Ges. f. Nuclearmed. Freiburg 26, 135 (1972).

114) LEDERBERG, J.: Science 129, 1649 (1959), zit. bei Burnet, F.M. 1965 (1973).

115) LEMBECK, F., SEWING, K.-F.: Pharmakologie-Fibel. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1966.

116) LEVINE, J., ZAK, B.: Automated determination of serum total cholesterol. Clin.Chim.Acta 10, 381 (1964).

117) McCONAHEY, W.M., BUTT, H.R., OWEN, C.A.: Comparison of certain laboratory tests in the diagnosis on Hashimoto's thyroiditis. J. clin. Endocrin. 21, 879 (1961).

118) McCONNON, J., ROW, V.V., VOLPÉ, R.: Simultaneous comparative studies of thyroxine and tri-iodothyronine distribution and disposal rates. J. Endocrinol. Metab. 51, 1730 (1971).

119) McGILL, P.E.: Thyrotoxicosis in African clinical and immunological observations. Brit. med. J. II, 579 (1971).

120) McKENZIE, J.M.: Pathogenesis of Graves' disease: Role of the long-acting thyroid stimulator. J. clin. Endocrin. 25, 424 (1965 b).

121) McKENZIE, J.M.: Zur Pathogenese der Hyperthyreose. Triangel 9 2 (1969).

122) MEDAWAR, P.B.: Theories of immunological tolerance. In: Cellular aspects of Immunology. Ciba Foundation, Churchill, London, 1960.

123) MEEK, J.C.: Formation of LATS by human thyrotropin-antibody complexes. Clin. Res. 15, 263 (1967).

124) MEISSNER, W.A.: Pathology of the thyroid, The Thyroid: A fundamental and clinical text. Ed. by S.C. Werner, S.H. Ingbar, 3rd Edition New York, Harper & Row Publishers S. 349 (1971).

125) MICHIE, W.: Immunological Factors in thyroid Surgery. Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh Vol. 13, p. 117 (1968).

126) MITCHELL, M.L., HARDEN, M.E., O'ROURKE: The in vitro resin sponge uptake of triiodothyronine J^{131} from serum in thyroid disease and in pregnancy. J. clin. Endocrin. 20, 1474 (1960).

127) MORITA, R.: Jodine metabolism in chronic thyroiditis II. Jodinated albuminlike proteins in serum and thyroid tissues of patients with chronic thyroiditis. Nippon Naibumpi Gakkai Zassli Japan, 46, 1097 (1971).

128) MORGANS, M.E., TROTTER, W.R.: Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's disease. Lancet II, 553 (1957).

129) MÜLLER, W., UTHGENANNT, H., WEINREICH, J.: Vergleichende Untersuchungen über verschiedene Methoden zum Nachweis von Schilddrüsenantikörpern. Das Ärztl. Laboratorium 61 (1965).

130) MÜLLER, W., UTHGENANNT, H.: Über szintigrafische Befunde bei Schilddrüsenerkrankungen mit Autoantikörperbildung. In: Radio-Isotope in der Lokalisationsdiagnostik, hrsg. v. Hoffmann G. und Scheer, K.E., Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1966.

131) MÜLLER, W., SCHEMMEL, K., UTHGENANNT, H., WEISSBECKER, L.: Charakteristika der antikörper-positiven Hyperthyreosen. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 74, 517 (1968).

132) MÜLLER, W.: Therapie der entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen. Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 76, 760 (1970).

133) MÜLLER, W.: Immunogene Schilddrüsenerkrankungen. Internist 11, 17 (1970).

134) NERUP, J., LINDHOLM, J., SØBORG, M., HALBERG, P.: Organ-specific antibodies in idiopathic Panhypopituitarism, primary thyroid and adrenal insufficiency. Acta med. scand. 185, 293 (1969).

135) NÈVE, P., ERMANS, A.M., BASTENIE, P.A.: Struma Lymphomatosa (Hashimoto). Thyroiditis and Thyroid Function by P.A. Bastenie and A.M. Ermans, Pergamon Press 1972.

136) NILSSON, L.R., PERSSON, P.S.: Cytological aspiration biopsy in adolescent goitre. Acta Paediat. Scand. 53, 333 (1964).

137) OBERDISSE, K.: In: Oberdisse, K., Klein, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1967.

138) ORGIAZZI, J., POUSSET, G., DURAND, H.: Étude simultanée du LATS et des anticorps anti-microsomiaux chez les Basedowiens non traités. La presse medicale 79, 1192 (1971).

139) OWEN, C.A. jr., McCONAHEY, W.M.: An unusual iodinated protein of the serum in Hashimoto's thyroiditis. J. clin. Endocrin. 16, 1570 (1956).

140) OWEN, S.G., SMART, G.A.: Thyroid antibodies in myxedema. Lancet II, 1034 (1958).

141) PERSSON, P.S.: Cytodiagnosis of thyreoiditis. Act. Med. Scand. Suppl. 483, 40 (1967).

142) PAULING, L.: Theory of the structure and process of the formation of antibodies. J. Am. chem. Soc. 62, 2643 (1940).

143) PREMACHANDRA, B.N., BLUMENTHAL, H.T.: Abnormal binding of thyroid hormone in sera from patients with Hashimoto's disease. J. clin. Endocrin. 27, 931 (1967).

144) PULVERTAFT, R.J.V., DONIACH, D., ROITT, I.M.: The cytotoxic factor in Hashimoto's disease and its incidence in other thyroid diseases. Brit. J. exp. Path. 42, 496 (1961).

145) QUERIDO, A.J., STANBURY, J.B.: The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secundary hypothyroidism. J. clin. Endocrin. 10, 1192 (1950).

146) DE QUERVAIN, F.: Die akute, nicht eitrige Thyreoiditis. Mittlg. Grenzgeb. Med.Chir., Suppl. 2 (1904).

147) REINWEIN, D., GERTZ, K., HACKENBERG, K., RUPPERTZ, E.: Zur Langzeittherapie der Hypothyreose. Dtsch.med.Wschr. 96, 265 (1971).

148) RIEDEL, B.: Vorstellung eines Kranken mit chron. Strumitis. Verh. Dtsch.Ges.Chir. 26, 127 (1897).

149) ROITT, I.M., DONIACH, D., CAMPBELL, P.N., HUDSON, R.V.: Auto-antibodies in Hashimoto's Disease. Lancet II, 820 (1956).

150) ROITT, I.M., DONIACH, D.: Thyroid antibodies. Lancet II, 526 (1959).

151) ROITT, I.M., DONIACH, D.: Human autoimmune thyroiditis. Clinical studies. Brit. med. J. I, 365 (1960).

152) ROITT, I.M., DONIACH, D.: Thyroid auto-immunity. Brit.med.Bull. 16, 152 (1960).

153) ROSE, N.R., WITEBSKY, E.: Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following reactive immunization with rabbit thyroid extracts. J. Immunol. 76, 417 (1956).

154) ROSE, N.R., KITE, J.H.: Studies on experimental thyroiditis. Ann. N.-Y. Acad. Sci. 124, 201 (1965).

155) SCHEMMEL, K., WEISBECKER, L.: Der Long-acting Thyroid Stimulator (LATS). Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilkd. 29, 278 (1970).

156) SCHEMMEL, K., WEISBECKER, L., NORDEN, H., MOKMOL, V., BECKER, V., BINDEBALLE, W.: Identification of LATS as an antigen-antibody complex. Acta endocrin. Suppl. 173, 11 (1973).

157) SCHLEUSENER, H.: Der Long-acting Thyroid Stimulator. Habil. Schrift Berlin 1970.

158) SCHWARZ, G., WALTHER, D.: Thyreostatische Langzeittherapie der Hyperthyreose. Verh. Dtsch.Ges.inn.Med. 76, 451 (1970).

159) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969.

160) SCAZZIGA, B.R., LEMARCHAND-BERAUD, Th., VANOTTI, A.: Aspects clinique et biologique de la thyroidite chronique auto-immunitaire. Schweiz.med.Wschr. 27, 897 (1965).

161) SIEVERS, P., SCHWARTZ, K.-D., LEVERENZ, S.: Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern nach Radiojodtherapie. Rad.biol. ther. 10, 83 (1969).

162) SIEVERS, P., HOLLDORF, M.: Speicherdefekte im Schilddrüsenszintigramm und Nachweis von Autoantikörpern. Rad.biol.ther. 11, 299 (1970).

163) SKANSE, B.: The use of thyrotrophin in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism. Acta endocr. (Kbh.) 13, 358 (1953).

164) SMART, G.A., OWEN, S.G.: Thyroid antibodies and thyroiditis. Postgrad. Med. J. 36, 442 (1960).

165) SOLOMON, D.H., BENOTTI, J., DeGROOT, L.J., GREER, M.A., PILEGGI, V.J., PITTMAN, J.A., ROBBINS, J., SELENKOW, H.A., STERLING, K., VOLPE, R.: A Nomenclature for Tests of Thyroid Hormones in Serum: Report of a Committee of the American Thyroid Association. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 5 (1972).

166) SOLOMON, D.H., CHOPRA, J.: Graves' Disease. Mayo Clinic Proceedings 803, (1972).

167) STAVITZKY, A.B.: Micromethods for the study of proteins and antibodies. J. Immunol. 72, 360 (1954).

168) STERLING, K., BELLABARBA, D., NEWMAN, E.S., BRENNER, M.A.: Determination of triiodthyronine concentration in human serum. J. clin. Invest. 48, 1150 (1969).

168) SVEC, K.H., VEIT, B.C.: Occurence and characteristics of organ-specific antibodies in sera of aged persons. J.Lab.Clin.Med. 73, 379 (1969).

169) TROTTER, W.R., BELYAVIN, G., WADDAMS, A.: Precipitating and complement-fixing antibodies in Hashimoto disease. Proc.Roy.Soc.Med. 50, 961 (1957).

170) UTHGENANNT, H.: Nuclearmedizinische und immunologische Untersuchungen bei Schilddrüsenerkrankungen mit klinisch experimentellem Beitrag zur Frage der Autoantikörperbildung. Habilitationsschrift Lübeck 1966.

171) UTHGENANNT, H., MÜLLER, W., WEINREICH, J.: Nuklearmedizinische und immunologische Untersuchungen bei der Hyperthyreose. Med.Klin. 61 985 (1966).

172) UTHGENANNT, H., MÜLLER, W., WEINREICH, J.: Über die Häufigkeit und klinische Bedeutung von Autoantikörpern bei Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere bei der Hyperthyreose. Dtsch.med.Wschr. 10, 437 (1966).

173) UTHGENANNT, H.: Immunologische Studien bei Schilddrüsenerkrankungen und ihre Bedeutung für Nuklearmedizin. Fortschr.Med. 85, 441 (1967).

174) UTHGENANNT, H., MÜLLER, W.: Die Laboratoriumsdiagnostik der Thyreoiditis. Dtsch.med.Wschr. 93, 655 (1968).

175) UTHGENANNT, H., ADLUNG, J., JOSTEN, K.J.: Über szintigrafische Befunde bei der fokalen Immunthyreoiditis. Röntgenforschg. 114, 557 (1971).

176) VOLPÉ, R., ROW, V.V., WEBSTER, B.R., JOHNSTON, M.W., EZRIN, C.: Studies of iodine metabolism in Hashimoto's Tnyroiditis. J. clin. Endocrin. 25, 593 (1965).

177) VOLPÉ, R., EDMONDS, M.W., CLARKE, P.V.: A viewpoint regarding the nature of the emergence of long-acting thyroid stimulator of Graves' disease. Acta Endocrinol. Panam 1, 155 (1970).

178) VOLPÉ, R.: Thyroiditis lymphocytic (Hashimoto) type, The Thyroid: A fundamental and clinical text. Edited by S.C. Werner, S.H. Ingbar. 3rd Ed. New York, Harper & Row Publishers S. 863 (1971).

179) VOLPÉ, R., EDMONDS, M., LAMKI, L,, CLARKE, P.V., ROW, V.V.: The Pathogenesis of Graves' Disease A Disorder of Delayed Hypersensitivity ? Mayo Clin. Proc. 47, 824 (1972).

180) WAHNER, H.W., GORMAN, C.A.: "Triiodthyronine (T3) toxicosis": its role in Graves' disease. Arch. Intern. Med. 128, 529 (1971).

181) WAKSMAN, B.H.: Experimental allergic encephalomyelitis and the auto-allergic diseases. Int. Arch. Allergy Suppl. 14 (1959).

182) WALLERSTEIN, R.O., CASSELL, W.B.: Blood in hyperthyroidism, The Thyroid: A fundamental and clinical text. Edited by S.C. Werner, S.H. Ingbar. 3rd Ed. New York, Harper & Row Publishers S. 640 (1971).

183) WEISSBECKER, L., UTHGENANNT, H., SCHEMMEL, K., MÜLLER, W., HEESEN, H., EICKENBUSCH, W., BINDEBALLE, W.: Untersuchungen zur Frage eines Zusammenhanges zwischen dem Vorkommen von Schilddrüsenantikörpern und LATS bei Hyperthyreosen. Med.Klin. 61, 2062 (1966).

184) WEISSBECKER, L., UTHGENANNT, H., SCHEMMEL, K., MÜLLER, W., HEESEN, H., EICKENBUSCH, W., BINDEBALLE, W.: Long-acting thyroid stimulator (LATS) bei Schilddrüsenerkrankungen und seine Beziehung zu den Schilddrüsenantikörpern. Schweiz.med.Wschr. 97, 898 (1967).

185) WERNER, S.C.: Clinical use of triiodthyronine in suppressing thyrotropin secretion by anterior pituitary. A survey Proc.roy.Soc.Med. 55, 1000 (1962).

186) WERNER, S.C.: Classification of thyroid disease. Report of the Committee on Nomenclature. The American Thyroid Association. J. clin. Endocrin. 29, 860 (1969).

187) WHALEY, K., BUCHANAN, W.W.: Aspects cliniques de l'autoimmunité. Triangle 9, 61 (1969).

188) WHITESELL, F.B., BLACK, B.M.: A statistical study of the clinical significance of lymphocytic and fibrocytic replacements in the hyperplastic thyroid gland. J. clin. Endocrin. 9, 1202 (1949).

189) WITEBSKY, E., ROSE, N.R., SHULMAN, S.: Studies on organ specifity. I. The serological specifity of thyroid extracts. J. Immunol. 75, 269 (1955).

190) WITEBSKY, E.: Experimental evidence for the role of autoimmunization in chronic thyroiditis. Proc. roy. Soc.Med. 50, 955 (1957).

191) WITEBSKY, E., ROSE, N.R., SHULMAN, S.: The autoantibody nature of the thyroiditis antibody and the role of thyroglobulin in the reaction. Lancet I, 808 (1958).

192) WOOLNER, L.B., McCONAHEY, M.W., BEAHRS, O.H.: Invasive fibrous thyroiditis (Riedels Struma). J. clin. Endocrin. 17, 201 (1957).

193) ZIEMKE, A., WEISSBECKER, L., UTHGENANNT, H., SCHEMMEL, K., MÜLLER, W., HEESEN, H., EICKENBUSCH, W.: Der long-acting thyroid stimulator (LATS) bei unbehandelten und J-therapierten Hyperthyreosen, nach totaler Thyreoidektomie sowie seine Beziehung zu den Schilddrüsenantikörpern. Klin.Wschr. 46, 1025 (1968).